

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**SYSTEMATISCHE ERHEBUNG DER LEBENSQUALITÄT VON PATIENTEN MIT
EINEM NICHT KLEINZELLIGEN BRONCHIALKARZINOM IM STADIUM IV
MIT ANALYSE MÖGLICHER EINFLUSSFAKTOREN
DURCH FRÜHZEITIGE PALLIATIVMEDIZINISCHE BETREUUNG**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Désirée Brühl-Bukowski

2021

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**SYSTEMATISCHE ERHEBUNG DER LEBENSQUALITÄT VON PATIENTEN MIT
EINEM NICHT KLEINZELLIGEN BRONCHIALKARZINOM IM STADIUM IV
MIT ANALYSE MÖGLICHER EINFLUSSFAKTOREN
DURCH FRÜHZEITIGE PALLIATIVMEDIZINISCHE BETREUUNG**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Désirée Brühl-Bukowski

2021

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Jan Braess
Tag der mündlichen Prüfung:	14. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 EINLEITUNG	5
1.1 Non-small cell lung cancer (NSCLC)	5
1.2 Lebensqualität in der Medizin	6
1.2.1 Definition der Lebensqualität	6
1.2.2 Messung der Lebensqualität	7
1.3 Frühzeitige palliativmedizinische Einbeziehung	8
1.4 Fragestellung der Arbeit	9
2 PATIENTEN UND METHODEN	10
2.1 Patientenkollektiv	10
2.1.1 Einschlusskriterien	10
2.1.2 Ausschlusskriterien	11
2.2 Studiendesign	11
2.3 EORTC QLQ-C30	12
2.3.1 Aufbau des EORTC QLQ-C30	12
2.3.2 Auswertung des EORTC QLQ-C30	13
2.3.3 Abgabezeitpunkte des EORTC QLQ-C30	15
2.3.4 Art der Datenerhebung	17
2.3.5 Vollständigkeit der Fragebögen	17
2.4 Statistische Verfahren	18
2.5 Klinische Relevanz	18
3 ERGEBNISSE	19
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Fragebögen	22
3.3 Überlebenszeit	22

3.4	Analyse der Befunde der Lebensqualität im Verlauf	24
3.4.1	Globale Lebensqualität	25
3.4.2	Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	26
3.4.3	Symptomskalen und einzelne Items des EORTC QLQ-C30	32
3.5	Vergleich zwischen erster und zweiter Erhebung innerhalb von 24 Wochen	41
3.5.1	Globale Lebensqualität und Funktionsskalen	41
3.5.2	Symptomskalen	45
3.6	Ergänzende Auswertungen zur Versorgungssituation in der Klinik der Barmherzigen Brüder Regensburg	53
4	DISKUSSION	55
4.1	Mittlere Überlebenszeit und Verlauf der globalen Lebensqualität	55
4.2	Verlauf der Funktionsskalen	58
4.3	Verlauf der Symptomskalen	60
4.4	Limitationen	63
4.5	Methodische Überlegungen	64
4.5.1	Patientenkollektiv	64
4.5.2	EORTC QLQ C30	66
5	SCHLUSSFOLGERUNG	67
6	ANHANG	69
6.1	Ethikvotum	69
6.2	Studienprotokoll	73
6.3	EORTC QLQ-C30	80
6.4	Abkürzungsverzeichnis	82
6.5	Abbildungsverzeichnis	83
6.6	Tabellenverzeichnis	85
7	LITERATURVERZEICHNIS	87

1 EINLEITUNG

1.1 Non-small cell lung cancer (NSCLC)

Das Bronchialkarzinom ist die häufigste Krebstodesursache weltweit. In Deutschland stand es 2016 mit 35 960 Neuerkrankungen bei Männern an zweiter Stelle sowie mit 21 500 Neuerkrankungen bei Frauen an dritter Stelle der häufigsten Tumorlokalisationen (Robert Koch Institut 2019). Gemäß den Zahlen des Statistischen Bundesamtes verstarben 2017 in Deutschland insgesamt 45 033 Patientinnen und Patienten an einem Bronchialkarzinom. Im Laufe der Arbeit wird stellvertretend für alle Geschlechter die männliche Pluralform verwendet. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Männern bei 70 Jahren und bei Frauen bei 69 Jahren (Statistisches Bundesamt 2019). Hauptrisikofaktor ist das Rauchen mit einer etwa zehnfach erhöhten Prädisposition für Raucher gegenüber Nichtrauchern. Den größten Anteil der bösartigen Neubildungen der Lunge nimmt mit rund 80% das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ein. Dieses umfasst folgende histologische Typen: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, Karzinoid und großzelliges neuroendokrines Karzinom (Onkopedia 2019). Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Erkrankung und liegt im Fall des in der vorliegenden Studie gewerteten Stadiums IV bei circa 5%. Dieses Stadium ist durch eine Fernmetastasierung gekennzeichnet, wie auch der untenstehenden Tabelle 1 entnommen werden kann.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation NSCLC nach IASCL (2016)

	N0	N1	N2	N3	M1a jedes N	M1b jedes N	M1c jedes N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Bedingt durch die erst spät auftretenden, eher unspezifischen Symptome erfolgt die Diagnosestellung häufig erst in diesem späten Stadium und somit bleibt hier die Therapie auf palliative

Radio- und Chemotherapie beschränkt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2018). Da diese Behandlung nicht nur darauf abzielt die Lebenszeit zu verlängern, sondern hauptsächlich auch die Lebensqualität zu verbessern bzw. möglichst lange zu erhalten, ist es von enormer Wichtigkeit, diese zu erheben und mögliche Effekte zu bestimmen.

1.2 Lebensqualität in der Medizin

Um Lebensqualität analysieren zu können, ist es notwendig, diesen Begriff zu definieren und diesen in den speziellen klinischen Kontext einzuordnen.

1.2.1 Definition der Lebensqualität

Seit Beginn der Lebensqualitätserhebung vor 40 Jahren erlangt dieses Thema einen zunehmenden Stellenwert, insbesondere in der Versorgungsforschung. Grundsätzlich ist Lebensqualität als individuumsbezogenes Konstrukt zu verstehen (Fuhrer 2000). Es herrscht weitgehend Übereinstimmung darüber, dass sich Lebensqualität über ein komplexes Zusammenspiel von vier wesentlichen Aspekten definiert (Bullinger M. 1991; Felce und Perry 1995; The World Health Organization Quality of Life assessment 1995; Koller und Lorenz 2002; Birnbacher D. 2018):

- das *psychische* Befinden des Patienten (wie Ängste, Sorgen, etc.)
- die *körperliche* Verfassung des Patienten (wie Schmerzen, etc.)
- *soziale* Gegebenheiten (wie Anzahl und Güte der Beziehungen, etc.)
- die *funktionale* (Leistungs-)Fähigkeit in unterschiedlichsten Lebensbereichen (wie das Interagieren in sozialen oder beruflichen Rollen, etc.).

Lebensqualität zeigt sich aber nicht nur durch die genannten Aspekte als multidimensionales Konstrukt, sie ist zudem im medizinischen Bereich auch im Zusammenhang mit dem Gesundheitszustand des Patienten zu sehen. Dies entspricht dem in der englischsprachigen Wissenschaft verwendeten Begriff „health related quality of life“ (Kaplan und Ries 2007). Lebensqualität ist krankheits- sowie therapieabhängig und scheint im Gegenzug als prognostischer Faktor

auch Einfluss auf die Überlebensrate zu haben (Aaronson et al. 1988; Aaronson et al. 1993). Klinisch gemessene Lebensqualität hängt von der diagnostizierten Erkrankung ab und wird vom Patienten selbst in drei Bereichen (psychisch, physisch, sozial) berichtet. Sie ist abhängig von therapiebezogenen Erwartungen und konzentriert sich auf Symptome und funktionelle Einschränkungen, weshalb sie folglich im Kontext mit der diagnostizierten spezifischen Erkrankung gesehen und bewertet werden muss (Lorenz et al. 1999; Lorenz und Koller 2002; Klinkhammer-Schalke et al. 2008b; Klinkhammer-Schalke et al. 2012). Die begriffliche Bezeichnung „krankheitsbezogene“ Lebensqualität ist demnach geeigneter. In der vorliegenden Arbeit ist mit dem Begriff Lebensqualität stets die krankheitsbezogene Lebensqualität gemeint.

1.2.2 Messung der Lebensqualität

Im klinischen Alltag geht das subjektive Befinden des Patienten unabhängig von klinischen Daten häufig unter. Die aktuelle wissenschaftliche Lage zeigt, dass eine routinemäßige Verwendung von Bewertungen durch die Patienten selbst durch mehrere Faktoren die Patientenzufriedenheit steigern kann: Durch das Messen der subjektiven Lebensqualität kann das Verständnis für die Probleme des Patienten verbessert werden, da somit Kommunikation zwischen behandelnden Ärzten und Patienten ermöglicht wird (Rubenstein et al. 1995; Velikova et al. 2004; Sloan et al. 2006). Darüber hinaus können unterstützende Pflegemaßnahmen verstärkt werden und eine verbesserte Symptomkontrolle erzielt werden (Detmar et al. 2002; Kotronoulas et al. 2014). Die systematische Erhebung der Lebensqualität als Teil einer Standardversorgung ist aber nicht nur sinnvoll, um die subjektiven Symptome und das aktuelle Befinden noch genauer zu erheben, sondern auch, um Patienten und deren Familien noch besser in die Entscheidungsfindung miteinbeziehen zu können (Klinkhammer-Schalke et al. 2012; Yang et al. 2016; Klinkhammer-Schalke et al. 2020). Darüber hinaus ist die Analyse der Lebensqualität fester Bestandteil der Gesundheitsökonomie und des Qualitätsmanagements (Herschbach 2002; Greiner und Klose 2014). Sowohl die Zahl als auch die Qualität der Messinstrumente hat sich in den letzten Jahren deutlich gesteigert und liefert ein inzwischen breites Reservoir an Verfahren (Bullinger 2014). Alle Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität müssen Standardgütekriterien wie Objektivität, Reliabilität, Validität, Sensitivität und Interpretierbarkeit erfüllen (Koller et

al. 2009). Es gibt inzwischen eine Vielzahl an derartigen validen Fragebögen, welche international zur Norm geworden sind. Hierzu zählen zum Beispiel das Nottingham Health Profile (NHP) (Hunt et al. 1981) das SF-36 Health Survey (Ware et al. 1996), der WHOQOL-Fragebogen (Power et al. 1999) oder der EORTC-Fragebogen (Aaronson et al. 1993; EORTC QLQ-C30 reference values 1998; Bottomley et al. 2019). Bei letztgenanntem handelt es sich um einen Fragebogen zur Lebensqualitätserhebung (Quality of Life Questionnaire, kurz QLQ) mit einem Modul für Tumorerkrankungen (C30). Dieser Fragebogen zählt zu den Standardinstrumenten zur Erfassung der Lebensqualität bei Lungenkarzinompatienten (Aaronson et al. 1993; Salvo et al. 2009; Claassens et al. 2011) und wurde von einer Organisation für Studien über Tumorerkrankungen (European Organization for Research and Treatment of Cancer, kurz EORTC) mit Sitz in Brüssel entwickelt. Im Methodenteil wird noch genauer auf den genutzten Fragebogen und dessen Eigenschaften eingegangen. Aktuelle Studien deuten bereits darauf hin, dass eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Überlebenszeit bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen möglich ist, wenn gezielte Interventionen auf Angaben der Patienten in online vermittelten Follow-ups folgen (Basch et al. 2016; Denis et al. 2017).

1.3 Frühzeitige palliativmedizinische Einbeziehung

Das Hauptziel der palliativmedizinischen Versorgung besteht darin, die Lebensqualität von Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung zu verbessern bzw. zu erhalten. Dies beinhaltet neben einem gutem Symptommanagement sowie Schmerzreduktion unter anderem auch psychologische Unterstützung, spirituelle Begleitung, eine transparente und flexible Therapieplanung, die Klärung finanzieller Aspekte und die Einbeziehung des Patienten und seiner Angehörigen in all diese Entscheidungen (Sloan et al. 2006; Borasio 2011; Munhoz et al. 2014). Die vorliegende Untersuchung rückt einen frühen Zeitpunkt für die Einbeziehung der Palliativmedizin in den Vordergrund, in der englischsprachigen Wissenschaft als „early integrated palliative care“ (EIPC) bezeichnet. Es wird folglich analysiert, welchen Einfluss die Einbeziehung der Palliativmedizin so früh wie möglich nach Diagnosestellung hat. Gemäß aktueller Studienlage zeigt sich ein positiver Einfluss einer frühzeitigen palliativmedizinischen Betreuung auf die Lebensqualität schwerstkranker Patienten (Greer et al. 2012; Rugno et al. 2014; Zimmermann et al. 2014; Zhi und Smith 2015; Kavalieratos et al. 2016). Dies beruht häufig auf der Stabilisierung der psychischen Situation der Patienten (Zimmermann et al. 2008; Bakitas et al.

2009; Temel et al. 2010; Pirl et al. 2012), aber schließt auch eine verbesserte Situation der Angehörigen mit ein (Badr et al. 2015; McDonald et al. 2017). Zudem beeinflusst das zeitnahe Hinzuziehen palliativmedizinisch-spezialisierter Ärzte/Fachkräfte auch das Langzeitüberleben und den Behandlungsverlauf positiv, da hier am Lebensende weniger aggressive Therapien eingesetzt werden und sich die Zahl der (oft belastenden) Krankenhausaufenthalte für die Patienten reduziert (Gade et al. 2008; Temel et al. 2010). Angelehnt an diese Studienergebnisse untersucht die zugrundeliegende Dissertation die Überlebenszeit und den Verlauf der Lebensqualität mit möglichen Einflussfaktoren in einer realen Versorgungssituation.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Zentrales Ziel dieser Studie ist, die Überlebenszeit und Lebensqualität (Klinkhammer-Schalke et al. 2012) von Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) in Stadium IV unter möglicher frühzeitiger palliativmedizinischer Mitbetreuung zu evaluieren. Hierfür werden zwei Konzepte unterschieden: ein Teil der Patienten wird indikations- und leitliniengerecht onkologisch versorgt, der andere Teil der Patienten wird ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung zusätzlich palliativmedizinisch begleitet. Die vorliegende Studie untersucht, ob Unterschiede in beiden Konzepten bezüglich Überlebenszeit und Lebensqualität bestehen. Folgende Hypothesen stehen im Focus: Eine frühzeitige palliativmedizinische Versorgung steigert durchschnittlich die Überlebenszeit der Patienten. Durch Einfluss der palliativmedizinischen Versorgung kann eine stabilere und bessere Lebensqualität im Verlauf gewährt werden.

2 PATIENTEN UND METHODEN

Im Folgenden werden die Patientenrekrutierung sowie die in dieser Arbeit verwendeten Methoden beschrieben.

2.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Untersuchung wurden alle Patienten konsekutiv integriert, welche im Zeitraum von 01.05.2015 bis 31.07.2018 mit der gesicherten Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium IV in der Klinik der Barmherzigen Brüder Regensburg stationär sowie in der zugehörigen Tagesklinik ambulant vorstellig wurden und in die Studie einwilligten. Indikationsstellung sowie Art der Therapie wurden in dieser Studie auf Grund der eingeschränkten Lebenszeit und der besonderen Schwere der Diagnose nicht vorgeschrieben.

Das ausführliche Studienprotokoll vom 28.03.2014 liegt der Arbeit im Anhang bei, vgl. 6.2. Die Durchführung der Studie wurde am 11.03.2015 von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt, vgl. 6.1. Vor Einschluss in die Studie wurden die Patienten in aller Ausführlichkeit über die Ziele und die Durchführung der Studie durch die involvierten Studienärzte aufgeklärt und die Teilnahme angeboten. Im Falle einer Zustimmung wurde dies mit Hilfe einer schriftlichen Einverständniserklärung dokumentiert. Alle erhobenen Daten der Studienpopulation wurden im Tumorzentrum Regensburg aufbereitet und freundlicherweise zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

2.1.1 Einschlusskriterien

Rekrutiert wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten, neu diagnostizierten NSCLC im Stadium IV. Hierfür wurden auch Patienten mit initial lokalisierter, kurativ angegangener Erkrankung bei Erstmanifestation des Stadiums IV in die Studie eingeschlossen. Folgende weitere Selektionskriterien wurden festgelegt:

- Erstdiagnose NSCLC im Stadium IV
- Behandlung im Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg im Zeitraum von 01.05.2015 bis 31.07.2018
- Informierte Einwilligung
- Klinische Versorgung im Zuständigkeitsbereich des TUZ Regensburg

2.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie:

- Alter < 18 Jahre
- Schwangerschaft
- Verweigerung der Studienteilnahme
- Selbstständiges Ausfüllen des Fragebogens nicht möglich

Explizit irrelevant für den Einschluss waren das Allgemeinbefinden sowie Art und Dauer der geplanten onkologischen Therapie.

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte klinische Studie mit zwei Testgruppen. Hierfür wurden die Patienten nach Vorstellungszeitpunkt innerhalb festgelegter Kalenderwochen in zwei Gruppen zugeteilt. Die Patienten der ersten Gruppe wurden leitliniengerecht onkologisch behandelt. Sie erhielten sämtliche Therapien, welche zur Behandlung der Erkrankung notwendig und möglich sind (Chemotherapie, Bestrahlung, ergänzende Therapien wie Physiotherapie, etc.). Im Laufe der Arbeit wird diese Gruppe „Onkologiegruppe“, „onkologische Gruppe“ oder „onkologische Patienten“ genannt werden. Die Patienten der zweiten Gruppe, im Verlauf auch „Palliativgruppe“, „palliative Gruppe“ oder „palliative Patienten“ genannt, wurden zusätzlich palliativmedizinisch versorgt. Das bedeutet, sie wurden ab Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung regelmäßig in Form von stationärer sowie ambulanter Vorstellung, Konsilen oder Gesprächen durch erfahrene Palliativmediziner betreut. Den Patienten beider Gruppen wurde die Möglichkeit eingeräumt, zu jedem Zeitpunkt der Studie entgegen

der ursprünglichen Zuteilung doch auf palliative Mitbetreuung zu bestehen bzw. zu verzichten. Dies wurde von keinem Patienten in Anspruch genommen. Die Aufteilung in zwei Gruppen soll ermöglichen, Unterschiede bezüglich der Lebensqualität und des Überlebens zu ermitteln, die durch eine frühzeitige Miteinbeziehung der Palliativmedizin entstehen. Die Daten wurden systematisch mittels eines tabletbasierten Fragebogens erhoben. Daraufhin erfolgte eine Analyse der mittleren Überlebenszeit und der krankheitsbezogenen Lebensqualität, sowie ein Vergleich der mittleren Überlebenszeit und der initial angegebenen Lebensqualität mit der Lebensqualität im Verlauf.

2.3 EORTC QLQ-C30

Zur Messung der Lebensqualität im klinischen Alltag benötigt man ein Messinstrument, welches es ermöglicht, die quantitativen Unterschiede des multidimensionalen Konstruktes Lebensqualität aufzugreifen und die verschiedenen Ergebnisse der Patienten untereinander vergleichbar zu machen (Koller et al. 2009). Der daraus resultierende positive Effekt für Tumorpatienten ist bereits wissenschaftlich beschrieben (Klinkhammer-Schalke et al. 2020). Hierfür hat die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ein modulares System entwickelt, den EORTC QLQ-C30. Der Kernfragebogen umfasst krankheitsübergreifend gemeingültige Inhalte und Symptome, welche generell zur Erhebung der Lebensqualität dienen, wie beispielsweise physische Leistungsfähigkeit oder psychische Belastung. In Ergänzung dazu gibt es Fragebogenmodule, die auf die Beschwerdebilder bestimmter Tumorentitäten oder Behandlungsmodalitäten und somit auch auf bestimmte Patientengruppen zugeschnitten sind (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2019). In der vorliegenden Untersuchung wurde wegen der Länge des Bogens aus Gründen der Zumutbarkeit bei schwerstkranken Patienten auf ein ergänzendes Modul verzichtet.

2.3.1 Aufbau des EORTC QLQ-C30

Insgesamt besteht der Kernfragebogen aus 30 Fragen (Items), aus welchen sich verschiedene Skalen bilden lassen: allgemeine Lebensqualität, fünf Funktionsskalen und drei Symptoms-

kalen. Die globale Lebensqualität erfragt die subjektive Wahrnehmung der körperlichen Verfassung und der Lebensqualität. Die Items der Funktionsskalen beziehen sich auf die aktuelle Lebenssituation des Patienten und erfragen die physische, emotionale, kognitive und soziale Funktionsfähigkeit des Patienten. Die Items der Symptomskalen erfragen das Auftreten von Allgemeinsymptomen wie Schmerzen, Übelkeit und Erschöpfung. Ergänzt werden diese Kategorien mit Einzelfragen, die spezielle, bei Tumorkranken häufig auftretende Symptome und Schwierigkeiten erfragen, unter anderem das Auftreten von Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Obstipation und finanziellen Schwierigkeiten (Aaronson et al. 1993; EORTC QUALITY OF LIFE GROUP 2011). Die meisten Fragen folgen einer vierstufigen („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“, „sehr“), Likert-Skala (Fayers P und Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A 2001; Koller und Lorenz 2002). Die beiden Fragen zur Lebensqualität und zum Gesundheitszustand, die zur Skala globale Lebensqualität zusammengefasst werden, folgen einer numerischen, siebenstufigen Likert-Skala. Ein Beispiel des verwendeten Fragebogens kann im Anhang eingesehen werden, vgl. 6.3.

2.3.2 Auswertung des EORTC QLQ-C30

Alle erhobenen Daten werden linear in eine Skala zwischen 0 und 100 transformiert. Dazu werden folgende Formeln zur Auswertung eingesetzt:

$$\text{Raw Score RS} = (\text{Item 1} + \text{Item 2} + \dots + \text{Item n})/n$$

Hierzu werden die Antworten der Items einer Skala (je nach Likert-Skala zwischen 1 und 4 bzw. 1 und 7 liegend) addiert und dann durch die Anzahl der Items dividiert.

Über die lineare Transformation des Raw Score erhält man den Scale Score S:

Scale Score für die Funktionsskala:

$$S = \left(1 - \frac{RS-1}{range}\right) \times 100$$

Scale Score für die Lebensqualität, Symptomskala und Einzelfragen:

$$S = \left(\frac{RS-1}{range} \right) \times 100$$

Die verwendete Einheit „range“ beschreibt hier die Differenz zwischen dem maximalen und dem minimalen auszuwählenden Wert, in einer Likert-Skala mit vier Punkten beispielsweise also 4-1=3.

Ergibt sich ein hoher Wert in der Funktionsskala, spricht dies für einen hohen Grad an Funktion. Zeigt sich ein hoher Punktwert in der Lebensqualität, spiegelt dies ein hohes Maß an Lebensqualität wider. Ein hoher Punktwert in der Symptomskala steht für eine ausgeprägte Symptomatik (EORTC QUALITY OF LIFE GROUP 2008).

Die Auswertung mittels Erstellung einer linearen Skala ist als Modul programmiert, welches vom EORTC-Institut direkt bezogen werden kann.

Die folgende Abbildung zeigt die graphische Darstellung der mittels EORTC QLQ C30 ermittelten, krankheitsbezogenen Lebensqualität im zeitlichen Verlauf, wie Sie im Tumorzentrum Regensburg etabliert ist (Klinkhammer-Schalke et al. 2008b; Klinkhammer-Schalke et al. 2015). Um die Ablesbarkeit der Ergebnisse zu erleichtern, wird der zeitliche Verlauf der Lebensqualität mittels unterschiedlicher Farben für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte dargestellt. Abweichend von den EORTC-Vorgaben werden Funktions- und Symptomskalen hier gleichermaßen kodiert (0 = sehr schlecht, 100 = sehr gut), um die Interpretation zu erleichtern.

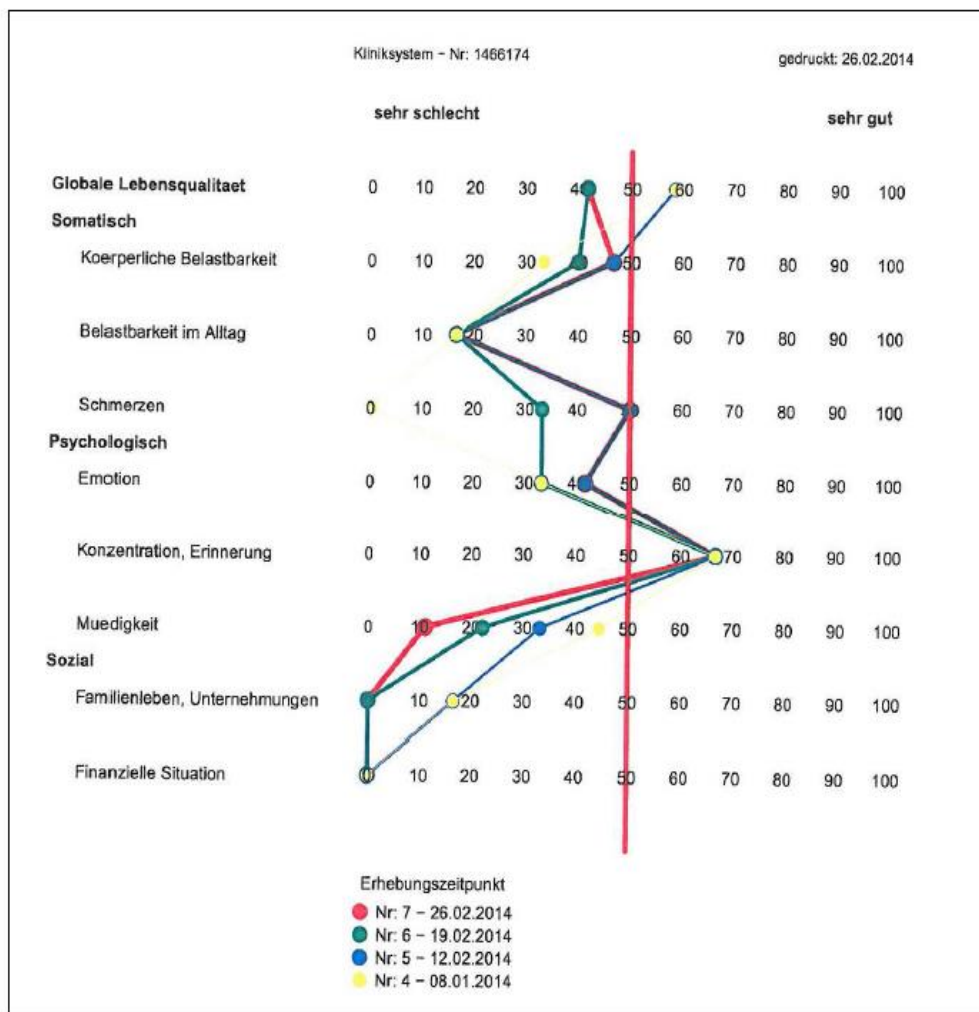


Abbildung 1: Graphische Darstellung der mittels EORTC QLQ-C30 ermittelten Lebensqualität im Verlauf. Farbige Unterscheidung der jeweiligen Erhebungszeitpunkte

2.3.3 Abgabezeitpunkte des EORTC QLQ-C30

Die ursprüngliche Studienplanung legte gewisse Zeitpunkte zur Erfassung der Lebensqualität fest: Der erste Fragebogen sollte bei Diagnosestellung bzw. vor Einleitung einer onkologischen Therapie ausgefüllt werden, der zweite nach Abschluss von 50 % der geplanten Erstlinientherapie, der dritte nach Abschluss der Erstlinientherapie und im Anschluss daran alle drei Monate. Mit diesem Konzept konnte die Untersuchung in einer realen Versorgungssituation allerdings nicht durchgeführt werden. Die Hauptgründe sind in der (Krankheits-)Situation der Patienten

zu sehen. So wurden bedingt durch die palliative Situation häufig Termine abgesagt oder verschoben. Außerplanmäßige stationäre Aufnahmen sowie Vorstellungen über eine Notfallambulanz veränderten den Zeitplan der weiteren Termine. Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder auf Wunsch der Patienten konnte nicht stringent am geplanten Therapieregime festgehalten werden. Dies bedingte für die Studie eine Anpassung der Zeiträume zur Auswertung der Lebensqualität, welche sich an der Frequenz der ausgefüllten Bögen orientiert. Folgende Zeitfenster wurden zur Auswertung genutzt: Als Beginn der Lebensqualitätserhebung wird bei jedem Patienten der erste Fragebogen festgelegt. Dieser ist der zeitlich früheste nach Diagnosestellung. Im Anschluss an diesen wurden die Zeitfenster von Woche 1 bis Woche 7, Woche 8 bis Woche 15, Woche 16 bis Woche 24, Woche 25 bis Woche 36, Woche 37 bis Woche 52 und ab Woche 53 festgelegt. Die folgende Tabelle veranschaulicht die genutzten Zeitfenster:

Tabelle 2: Zeitfenster zur Erhebung der Lebensqualität

1.Erhebungszeitfenster	Erster Fragebogen nach Diagnosestellung
2.Erhebungszeitfenster	Woche 0-7
3.Erhebungszeitfenster	Woche 8-15
4.Erhebungszeitfenster	Woche 16-24
5.Erhebungszeitfenster	Woche 25-36
6.Erhebungszeitfenster	Woche 37-52
7.Erhebungszeitfenster	ab Woche 53

Die im Vergleich zum gängigen Procedere ähnlicher Studien eher unkonventionellen Intervalle waren in dieser Untersuchung notwendig, um so regelmäßig und gleichmäßig wie möglich die vorliegenden Fragebögen auswerten zu können. Zudem wurde den Patienten im Verlauf auch bei vorgezogenen bzw. verspäteten Vorstellungen oder außerplanmäßigen Terminen ein Fragebogen angeboten, um trotz der erschwerten Bedingungen durch den palliativen Zustand ausreichend oft die Lebensqualität zu erheben. Mittels der gewählten Intervalle konnte die größtmögliche Anzahl an ausgefüllten Bögen pro Patient einzeln und folglich auch insgesamt eingeschlossen werden. Die Festlegung der Zeitfenster vermied so gut wie möglich, dass multiple Fragebögen pro Zeitfenster pro Patient vorliegen, von denen dann wiederum nur ein einziger

gewertet würde. Wurde nun pro Patient mehr als ein Fragebogen pro Zeitfenster ausgefüllt, so wurde der zeitlich früheste ausgefüllte Fragebogen dieses Intervalls zur Auswertung hinzugezogen. Dies ist durch zwei Faktoren bedingt: Zum einen sollte immer der Fragebogen mit dem größten zeitlichen Abstand zu einem möglichen Versterben gewertet werden, da ein zeitnah vor dem Tod ausgefüllter Fragebogen gegebenenfalls die Lebensqualität verzerrt. Zum anderen war die Überlegung, dass das letzte Zeitfenster (größer 53 Wochen nach dem ersten Fragebogen) sich sonst womöglich inadäquat zu den anderen Intervallen ausdehnen wird, falls ein späterer Bogen zur Erhebung hinzugezogen würde.

Darüber hinaus lag nicht in jedem Zeitfenster ein ausgefüllter Fragebogen pro Patient vor, dies wiederum bedingt durch die oben beschriebenen Umstände einer palliativen Situation. Wurde im darauffolgenden Intervall wieder ein Fragebogen ausgefüllt, so konnte häufig durch die Wahl des frühesten Fragebogens pro Intervall ein möglichst gleichmäßiger zeitlicher Ablauf gewährleistet werden und die „Lücke“ zwischen zwei Erhebungszeitpunkten so gering wie möglich gehalten werden.

2.3.4 Art der Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels Tablet. Die jeweiligen Messungen wurden bei ambulanten und stationären Aufenthalten der Patienten in der Klinik der Barmherzigen Brüder in Regensburg durchgeführt. Die Patienten wurden vor der ersten Erhebung von den teilnehmenden Studienärzten in das Tabletsystem eingewiesen, die Fragen wurden dann selbstständig und ohne Hilfestellung ausgefüllt. Die Ergebnisse wurden verschlüsselt und elektronisch in der Klinik gespeichert und an das Tumorzentrum übermittelt.

2.3.5 Vollständigkeit der Fragebögen

Mehrfach ergab sich in Studien mit Nutzung von Fragebögen die Problematik, dass Fragebögen nicht vollständig vom Befragten ausgefüllt wurden und somit Lücken aufwiesen. Im Fall der

vorliegenden Untersuchung wurde dies umgangen, indem man zur Datenerhebung auf Tablet-PCs zurückgriff. Mittels Programmierung konnte sichergestellt werden, dass ein Fragebogen erst dann ins System abgeschickt und übertragen werden kann, wenn alle Fragen vom Befragten beantwortet sind. Somit hätten nur vollständige Fragebögen vorliegen dürfen. Allerdings fehlte bei einem onkologischen Patienten im 24-Wochen-Vergleich die Angabe bezüglich der Items „Appetitverlust“ und „finanzielle Schwierigkeiten“. Mutmaßlich ist das Fehlen durch einen Übertragungsfehler des Tablets auf den PC bedingt. Wegen der geringen Patientenzahl und um die notwendige Vergleichbarkeit zu gewährleisten, musste der Patient bei den entsprechenden Items ausgeschlossen werden.

2.4 Statistische Verfahren

Die Auswertung der Daten zur Erfassung der Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 25.

Die Deskription kategorialer Variablen erfolgte mittels Häufigkeitsverteilungen und Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Zeilen- oder Spaltenprozent, die Darstellung in Tabellen, sowie in Balken- und Liniendiagrammen. Um statistisch signifikante Abhängigkeiten zwischen Variablen zu ermitteln und Ungleichverteilungen von Merkmalsausprägungen in verschiedenen Gruppen aufzudecken, wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei metrischen und stetigen Variablen, z.B. dem Diagnosealter und den Scores, wurden Histogramme erstellt und die Daten wurden numerisch über Mittelwert, Standardabweichung und Median beschrieben. Weiterhin wurden Mittelwertvergleiche mittels t-Test durchgeführt, um signifikante Unterschiede der Mittelwerte aufzudecken.

2.5 Klinische Relevanz

Insbesondere bei Untersuchungen, welche die Lebensqualität von Patienten analysieren, stellt sich neben der Frage nach statistischer Signifikanz die Frage nach klinischer Relevanz der Ergebnisse. Bezüglich des EORTC QLQ-C30 wurde in einer bereits durchgeführten Studie der

jeweiligen Änderung der Skala an zwei Erhebungszeitpunkten eine klinische Bedeutung zugeschrieben. So zeigt die Änderung um 5-10 Punkte eine kleine, um 10-20 Punkte eine moderate und die Änderung um mehr als 20 Punkte eine große klinische Bedeutung an (Osoba et al. 1998).

3 ERGEBNISSE

Die hier dargestellten Ergebnisse sind auf Grund der geringen Fallzahlen als Trend zu betrachten.

3.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie konnten gemäß der genannten Einschlusskriterien ursprünglich 50 Patienten eingeschlossen werden. Von einem Patienten lag zum Zeitpunkt der Auswertung noch kein ausgefüllter Fragebogen vor, von weiteren 11 Patienten lag lediglich ein einziger Fragebogen vor. Diese Patienten wurden nicht zur Auswertung der Studie hinzugezogen. Somit bestand das Auswertekollektiv aus 38 Patienten, wovon 16 Patienten zur Onkologiegruppe und 22 Patienten zur Palliativgruppe gehörten. Während Patienten der onkologischen Gruppe leitliniengerecht onkologisch versorgt wurden, wurden Patienten der palliativen Gruppe ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung zusätzlich palliativmedizinisch begleitet. So sollte untersucht werden, ob Patienten vom Einfluss frühzeitiger palliativmedizinischer Betreuung hinsichtlich Überlebenszeit und Lebensqualität profitierten.

Das durchschnittliche Alter dieses Patientenkollektivs lag bei 62,0 Jahren (Standardabweichung 7,5 Jahre). Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung in beiden Gruppen betrug jeweils 63,7 Jahre (Palliativgruppe) und 59,7 Jahre (Onkologiegruppe). Der Altersgipfel bei Diagnosestellung lag, wie Abbildung 2 zeigt, in der Gruppe der 60-70-Jährigen.

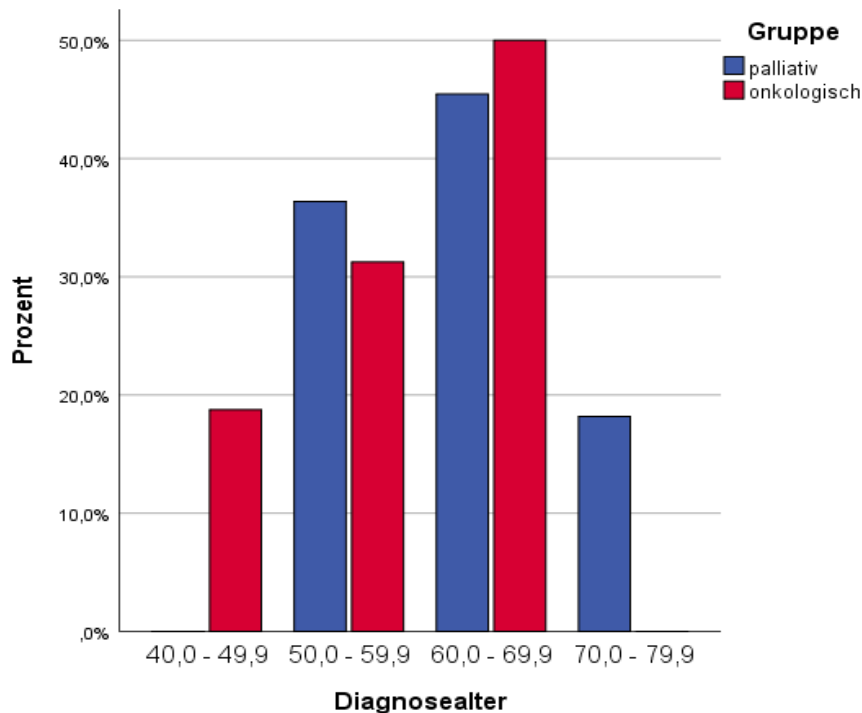


Abbildung 2: Altersverteilung (in Jahren) bei Diagnosestellung innerhalb der Gruppen; blau/palliativ entsprechend Palliativgruppe, rot/onkologisch entsprechend Onkologiegruppe

26 Patienten (68,4 %) waren männlich und 12 (31,6 %) weiblich. 81,6 % der Patienten waren verheiratet oder lebten in einer festen Partnerschaft, 18,4 % der Patienten waren alleinstehend, geschieden oder verwitwet. Insgesamt 32 Patienten (84,2 %) waren Raucher, 6 Patienten (15,8 %) waren Nichtraucher. Der Vergleich beider Gruppen zeigte in der onkologischen Gruppe mit 72,2 % einen höheren Anteil an Männern im Vergleich zur palliativen Gruppe mit 62,5 % (nicht signifikant $p=0,503$) und mit 86,4 % einen höheren Anteil an Rauchern im Vergleich zur palliativen Gruppe mit 81,3 % (nicht signifikant $p=0,670$).

Der genaue histologische Typ von 38 Patienten mit NSCLC war bei 34 Patienten (89,5 %) ein Adenokarzinom, bei zwei Patienten (5,3 %) ein Plattenepithelkarzinom und jeweils bei einem Patienten (jeweils 2,6 %) ein adenosquamoses Karzinom, sowie ein großzelliges neuroendokrines Bronchialkarzinom.

In der folgenden Tabelle sind die klinischen Daten sowie Daten zum Familienstand zusammengefasst. Die folgende Darstellung zeigt die Ergebnisse jeweils der palliativen und onkologischen Versorgung, sowie des Gesamtkollektivs.

Tabelle 3: Patientenkollektiv mit klinischen Daten im Überblick

		Gruppe					
		palliativ		onkologisch		Gesamt	
		Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)
Geschlecht	weiblich	6	27,3%	6	37,5%	12	31,6%
	männlich	16	72,7%	10	62,5%	26	68,4%
Diagnosealter	40,0 - 49,9	0	0,0%	3	18,8%	3	7,9%
	50,0 - 59,9	8	36,4%	5	31,3%	13	34,2%
	60,0 - 69,9	10	45,5%	8	50,0%	18	47,4%
	70,0 - 79,9	4	18,2%	0	0,0%	4	10,5%
Familienstand	alleinstehend	2	9,1%	2	12,5%	4	10,5%
	verheiratet	15	68,2%	14	87,5%	29	76,3%
	feste Partnerschaft	2	9,1%	0	0,0%	2	5,3%
	verwitwet	1	4,5%	0	0,0%	1	2,6%
	geschieden	2	9,1%	0	0,0%	2	5,3%
Charlson Index	0	8	36,4%	4	25,0%	12	31,6%
	1	5	22,7%	5	31,3%	10	26,3%
	2	4	18,2%	3	18,8%	7	18,4%
	3	4	18,2%	2	12,5%	6	15,8%
	6	1	4,5%	1	6,3%	2	5,3%
	8	0	0,0%	1	6,3%	1	2,6%
Raucherstatus	Raucher	19	86,4%	13	81,3%	32	84,2%
	Nichtraucher	3	13,6%	3	18,8%	6	15,8%
Lokalisation ICD	C34.0 Hauptbronchus	3	13,6%	3	18,8%	6	15,8%
	C34.1 Oberlappen	5	22,7%	5	31,3%	10	26,3%
	C34.2 Mittellappen	2	9,1%	1	6,3%	3	7,9%
	C34.3 Unterlappen	5	22,7%	5	31,3%	10	26,3%
	C34.8 mehrere Teilbereiche	4	18,2%	1	6,3%	5	13,2%
	C34.9 nicht näher bezeichnet	3	13,6%	1	6,3%	4	10,5%
Histologie Text	Adenokarzinom	20	90,9%	14	87,5%	34	89,5%
	Adenosquames Karzinom	0	0,0%	1	6,3%	1	2,6%
	Großzelliges neuroendokrines	0	0,0%	1	6,3%	1	2,6%
	Bronchialkarzinom						
	Plattenepithelkarzinom	2	9,1%	0	0,0%	2	5,3%
Radiatio	Radiatio	9	40,9%	9	56,3%	18	47,4%
	keine Radiatio	13	59,1%	7	43,8%	20	52,6%
	Gesamt	22	100,0%	16	100,0%	38	100,0%

Zwischen beiden Gruppen ließ sich gemäß Chi-Quadrat-Tests nach Pearson kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der klinischen Daten ausmachen. Bei einer erwarteten Häufigkeit in einer Zelle <5 wurde der exakte Test nach Fischer berechnet.

3.2 Fragebögen

Die Gesamtzahl an ausgefüllten Fragebögen beider Gruppen betrug im gesamten Erhebungszeitraum 173 Fragebögen. Hiervon wurden 134 Fragebögen gewertet, da pro Erhebungszeitraum jeweils ein möglicher Fragebogen pro Patient gewertet wurde, wie bereits im Methodenteil ausführlich beschrieben.

Von den teilnehmenden 38 Patienten hatten 4 Patienten im Verlauf 11 Fragebögen ausgefüllt. Dies war das Maximum an ausgefüllten Bögen. Die genaue Verteilung der Anzahl an ausgefüllten Fragebögen jeweils auch innerhalb der beiden Gruppen kann Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Verteilung der Anzahl an ausgefüllten Bögen pro Patient

		Gruppe		
		palliativ	onkologisch	Gesamt
		Anzahl	Anzahl	Anzahl
Anzahl Bögen	2	6	5	11
	3	6	5	11
	4	2	1	3
	5	1	1	2
	6	2	1	3
	7	1	0	1
	8	1	0	1
	9	0	1	1
	10	1	0	1
	11	2	2	4
	Gesamt	22	16	38

3.3 Überlebenszeit

Insgesamt verstarben während der laufenden Studie bis zum Zeitpunkt der Auswertung am 31.10.2019 30 von 38 Patienten, entsprechend 78,9 %. Das geschätzte mediane Überleben für das Gesamtkollektiv betrug 18,7 Monate nach Zeitpunkt der Diagnosestellung. Das Überleben der Patienten der vorliegenden Studie wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve berechnet. Auf Abbildung 3 ist der graphische Verlauf ersichtlich. Die geschätzten Werte des Überlebens im

Gesamtkollektiv lagen bei 50,8 % nach einem Jahr, 28,2 % nach zwei und 14,1 % nach drei Jahren.

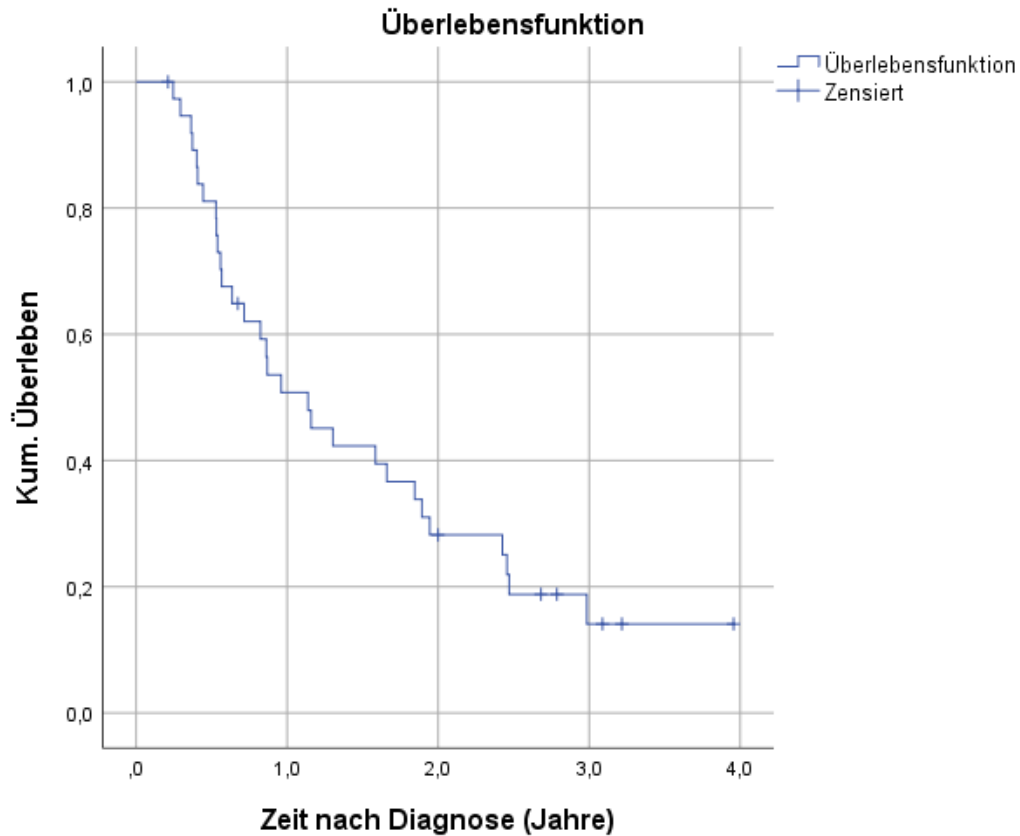


Abbildung 3: Überlebenskurve des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier

Das mediane Überleben in der Palliativgruppe betrug 19,1 Monate, hierzu im Vergleich 17,5 Monate in der Onkologiegruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,993$). Die geschätzten Werte des Überlebens in der Gruppe der onkologischen Patienten lagen bei 53,3 % nach einem Jahr, 26,7 % nach zwei und 10,0 % nach drei Jahren. Hierzu im Vergleich zeigte sich in der Palliativgruppe ein geschätztes Überleben von 49,0 % nach einem Jahr, 29,4 % nach zwei Jahren und 17,6 % nach drei Jahren. Dies kann Abbildung 4 entnommen werden.

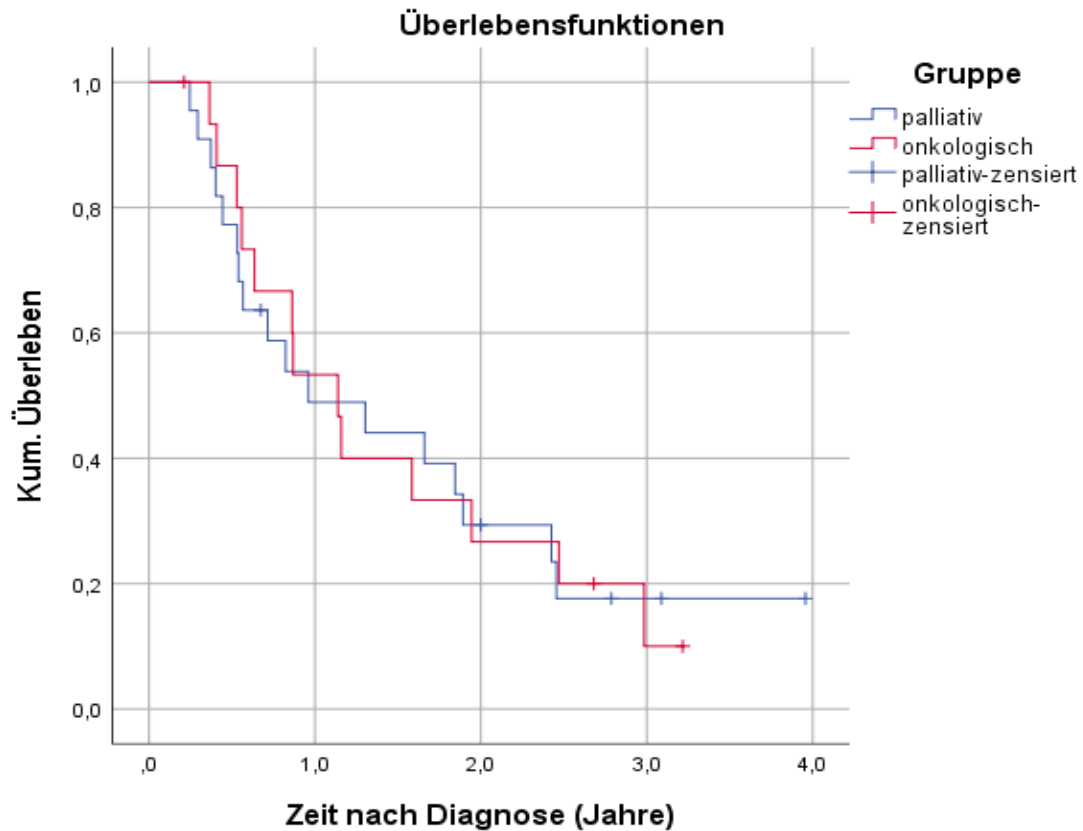


Abbildung 4: Überlebenskurven der zu vergleichenden Gruppen nach Kaplan-Meier; blau entsprechend Palliativgruppe, rot entsprechend Onkologiegruppe

3.4 Analyse der Befunde der Lebensqualität im Verlauf

Im Folgenden werden die Ergebnisse der spezifischen Fragestellungen erörtert. Auf Grund der geringen Fallzahlen (vgl. drei Patienten in der Onkologiegruppe) und der hierfür doch sehr unterschiedlich großen Gruppen (vgl. 8 Patienten in der Palliativgruppe) ist die Interpretation von Erhebungen im Zeitraum ab 53 Wochen deutlich eingeschränkt und wird vermieden.

3.4.1 Globale Lebensqualität

Die folgende Grafik zeigt den Verlauf der erhobenen globalen Lebensqualität:

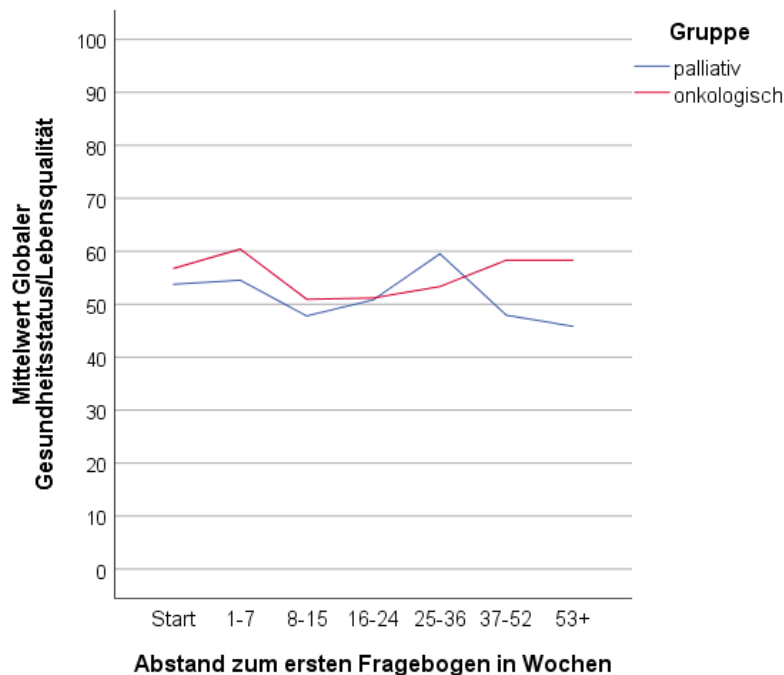


Abbildung 5: Graphische Darstellung der globalen Lebensqualität im Gruppenvergleich

Der Vergleich beider Gruppen bezüglich der Globalen Lebensqualität zeigte im Gesamtverlauf keinen signifikanten Unterschied.

Im ersten Erhebungsintervall innerhalb von maximal 7 Wochen nach dem ersten ausgefüllten Fragebogen zeigte sich in der Palliativgruppe eine stabile Lebensqualität mit einer minimalen Zunahme von 0,6 Punkten, während in der Onkologiegruppe eine Zunahme um 3,6 Punkte zu verzeichnen war. Zum darauffolgenden Erhebungszeitpunkt nach 8-15 Wochen ließ sich in beiden Gruppen eine Reduktion der Lebensqualität verzeichnen: in der Palliativgruppe sank hier die angegebene Lebensqualität um insgesamt 6,7 Punkte, in der Onkologiegruppe um 9,5 Punkte im Vergleich zum Vorwert. In den folgenden beiden Erhebungsintervallen bis zur 36. Woche stieg die Lebensqualität in beiden Gruppen wieder, jeweils um 11,7 Punkte bei palliativen Patienten und um 2,4 Punkte bei onkologischen Patienten. Während die angegebene Lebensqualität in der Onkologiegruppe bis zur letzten Erhebung nach mehr als 53 Wochen auf 1,5

Punkte über den Ausgangswert des ersten Fragebogens stieg, sank die Lebensqualität in der Palliativgruppe zu diesem Erhebungszeitpunkt um insgesamt 8 Punkte unter den Ausgangswert.

Ab dem vierten Folgefragebogen zeigte sich eine deutliche Reduktion der teilnehmenden Patienten, wie Tabelle 5 ebenso für die folgenden Auswertungen veranschaulicht. Für die letzte Erhebung, welche nach mehr als 53 Wochen erfolgte, konnten in der Palliativgruppe noch 8 Fragebögen gewertet werden, in der Onkologiegruppe sogar nur noch 3, was einen Vergleich wenig aussagekräftig macht. Aus diesem Grund wird in der Analyse der folgenden Ergebnisse die letzte Erhebung nicht interpretiert werden.

Tabelle 5: Entwicklung der globalen Lebensqualität, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung

	palliativ			Gruppe onkologisch			Gesamt		
	Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität			Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität			Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	53,8	54,2	16	56,8	54,2	38	55,0	54,2
1-7	11	54,5	50,0	8	60,4	66,7	19	57,0	58,3
8-15	15	47,8	50,0	9	50,9	58,3	24	49,0	50,0
16-24	10	50,8	58,3	7	51,2	58,3	17	51,0	58,3
25-36	7	59,5	50,0	5	53,3	58,3	12	56,9	54,2
37-52	8	47,9	58,3	5	58,3	66,7	13	51,9	66,7
53+	8	45,8	41,7	3	58,3	58,3	11	49,2	50,0
Gesamt	81	51,5	50,0	53	55,5	58,3	134	53,1	50,0

3.4.2 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Ebenso zeigte sich bei der Auswertung der Funktionsskalen kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen. Die folgenden Graphen zeigen den Verlauf der physischen Funktion, der Rollenfunktion, der emotionalen Funktion, der kognitiven Funktion und der sozialen Funktion. Den Graphen wurden Tabellen mit den jeweiligen genauen Angaben angehängt.

Die physische Funktion der Patienten verschlechterte sich innerhalb der ersten 15 Wochen in beiden Gruppen deutlich und konnte sich im weiteren Verlauf wieder nahezu auf die Ausgangswerte verbessern (vergleiche Abbildung 6).

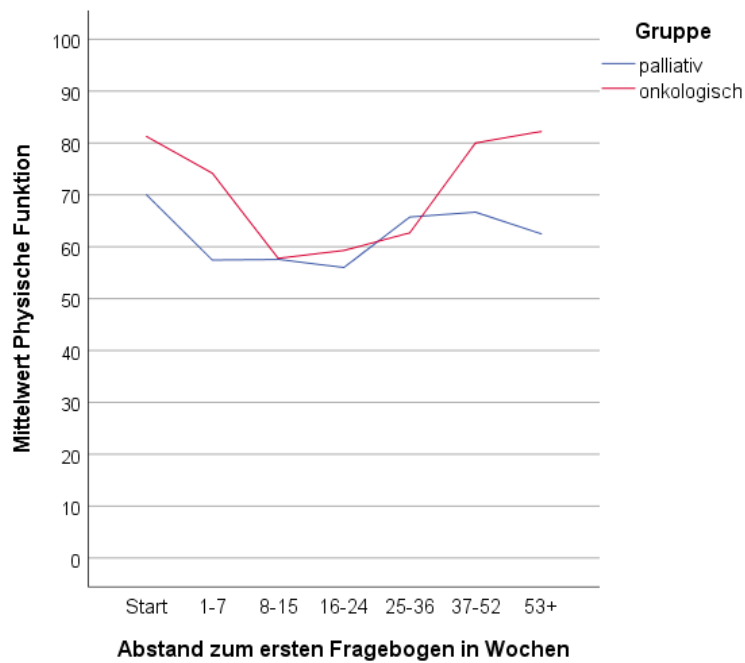


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Physischen Funktion im Gruppenvergleich

Tabelle 6: Entwicklung der physischen Funktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ			Gruppe onkologisch			Gesamt		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	70,0	73,3	16	81,3	83,3	38	74,7	80,0
1-7	11	57,4	53,3	8	74,2	83,3	19	64,5	66,7
8-15	15	57,6	60,0	9	57,8	60,0	24	57,6	60,0
16-24	10	56,0	56,7	7	59,3	60,0	17	57,4	60,0
25-36	7	65,7	73,3	5	62,7	73,3	12	64,4	73,3
37-52	8	66,7	73,3	5	80,0	80,0	13	71,8	80,0
53+	8	62,5	63,3	3	82,2	80,0	11	67,9	66,7
Gesamt	81	62,8	66,7	53	71,5	80,0	134	66,2	73,3

Die Fähigkeit in ihren gewohnten Rollen zu interagieren reduzierte sich bei onkologischen Patienten bis zum Intervall nach 24 Wochen drastisch um insgesamt 34,1 Punkte, zeigte sich dann zur nächsten Erhebung stabil und regenerierte sich dann. Bei den palliativen Patienten nahm die Rollenfunktion stufenweise bis zum Intervall nach 53 Wochen um insgesamt 16,5 Punkte ab, vergleiche Abbildung 7.

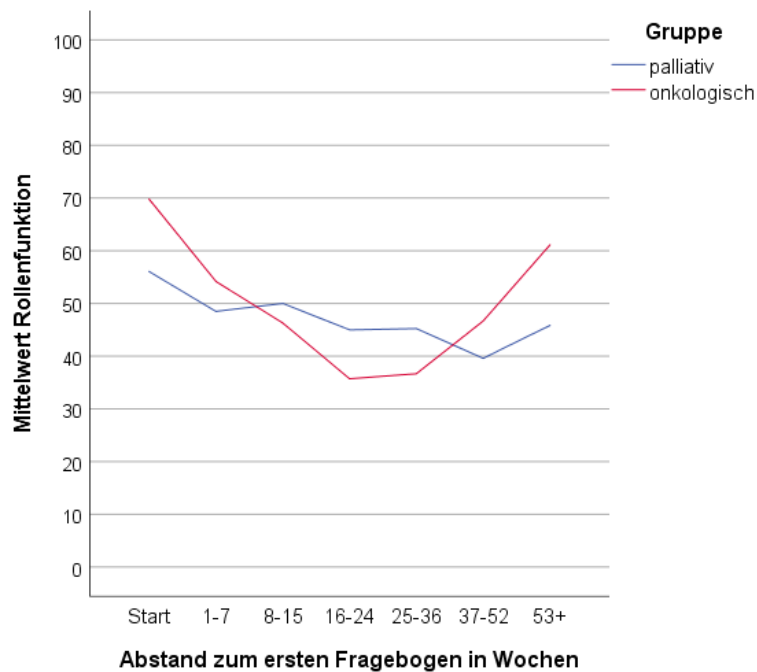


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Rollenfunktion im Gruppenvergleich

Tabelle 7: Entwicklung der Rollenfunktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ			Gruppe onkologisch			Gesamt		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	56,1	66,7	16	69,8	66,7	38	61,8	66,7
1-7	11	48,5	66,7	8	54,2	58,3	19	50,9	66,7
8-15	15	50,0	50,0	9	46,3	50,0	24	48,6	50,0
16-24	10	45,0	41,7	7	35,7	50,0	17	41,2	50,0
25-36	7	45,2	33,3	5	36,7	50,0	12	41,7	41,7
37-52	8	39,6	33,3	5	46,7	50,0	13	42,3	33,3
53+	8	45,8	41,7	3	61,1	66,7	11	50,0	50,0
Gesamt	81	49,0	50,0	53	53,1	50,0	134	50,6	50,0

Während sich die emotionale Funktion bis zur 15. Woche in der Onkologiegruppe um 10 Punkte deutlich verbesserte und in der Palliativgruppe um 2,9 Punkte etwas verschlechterte, fand sie sich zur Erhebung nach 36 Wochen in beiden Gruppen wieder nahezu auf dem jeweiligen Ausgangsniveau ein. Bei der letzten Erhebung nach mehr als 53 Wochen bewerteten onkologische Patienten ihre emotionale Situation besser als palliative Patienten, vergleiche Abbildung 8.

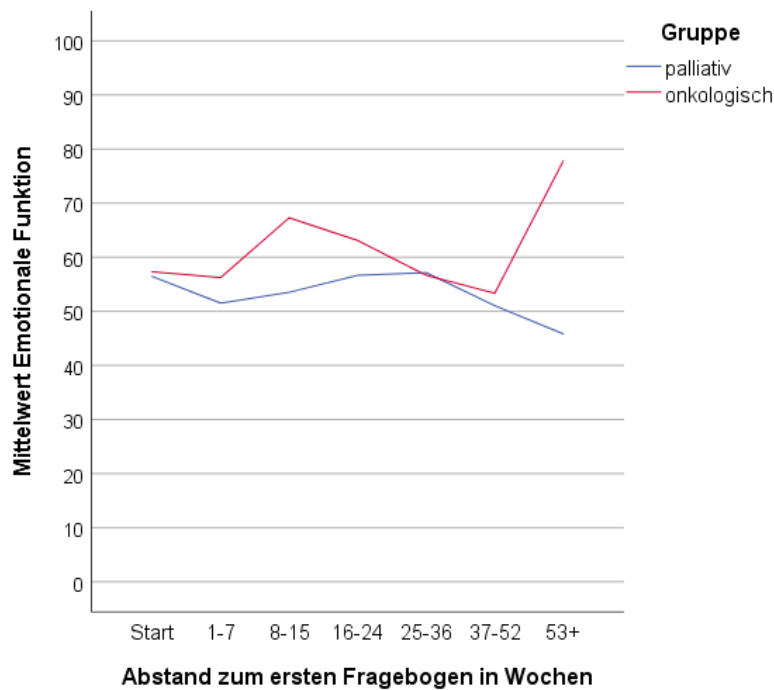


Abbildung 8: Graphische Darstellung der emotionalen Funktion im Gruppenvergleich

Tabelle 8: Entwicklung der emotionalen Funktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ			Gruppe onkologisch			Gesamt		
	Emotionale Funktion			Emotionale Funktion			Emotionale Funktion		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	56,4	58,3	16	57,3	54,2	38	56,8	58,3
1-7	11	51,5	50,0	8	56,3	58,3	19	53,5	50,0
8-15	15	53,5	50,0	9	67,3	75,0	24	58,7	58,3
16-24	10	56,7	58,3	7	63,1	58,3	17	59,3	58,3
25-36	7	57,1	58,3	5	56,7	58,3	12	56,9	58,3
37-52	8	51,0	58,3	5	53,3	66,7	13	51,9	58,3
53+	8	45,8	41,7	3	77,8	83,3	11	54,5	50,0
Gesamt	81	53,7	58,3	53	60,3	58,3	134	56,3	58,3

Die kognitive Funktion nahm in beiden Gruppen im Verlauf ab. Während sich in der Onkologieggruppe eine stetige Reduktion mit insgesamt 9,0 Punkten bis zum Intervall nach 36 Wochen abzeichnete, reduzierte sich die kognitive Funktion in der Palliativgruppe bereits nach maximal

7 Wochen deutlich um 21,1 Punkte und stieg zickzackförmig bis nach maximal 36 Wochen wieder um 11,7 Punkte an, vergleiche Abbildung 9.

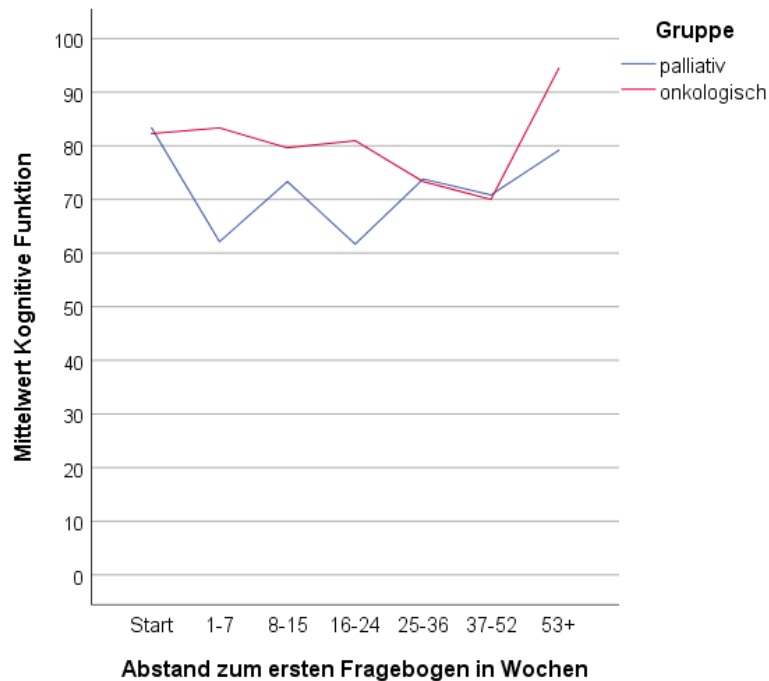


Abbildung 9: Graphische Darstellung der kognitiven Funktion im Gruppenvergleich

Tabelle 9: Entwicklung der kognitiven Funktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ			Gruppe onkologisch			Gruppe Gesamt		
	Kognitive Funktion			Kognitive Funktion			Kognitive Funktion		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	83,3	83,3	16	82,3	83,3	38	82,9	83,3
1-7	11	62,1	66,7	8	83,3	91,7	19	71,1	66,7
8-15	15	73,3	66,7	9	79,6	83,3	24	75,7	75,0
16-24	10	61,7	58,3	7	81,0	66,7	17	69,6	66,7
25-36	7	73,8	66,7	5	73,3	83,3	12	73,6	75,0
37-52	8	70,8	83,3	5	70,0	66,7	13	70,5	83,3
53+	8	79,2	75,0	3	94,4	100,0	11	83,3	83,3
Gesamt	81	73,5	83,3	53	80,5	83,3	134	76,2	83,3

Die Möglichkeit, sich in den gewohnten sozialen Strukturen zu bewegen und zu agieren nahm in beiden Gruppen mit einem ähnlichen Verlauf bis nach 36 Wochen ab. Insgesamt war bis dorthin in beiden Gruppen eine Abnahme um 5,0 Punkte zu verzeichnen. Im weiteren Verlauf

verbesserte sich die soziale Funktion in der Onkologiegruppe, während sie in der Palliativgruppe auf den Tiefstwert sank, vergleiche Abbildung 10.

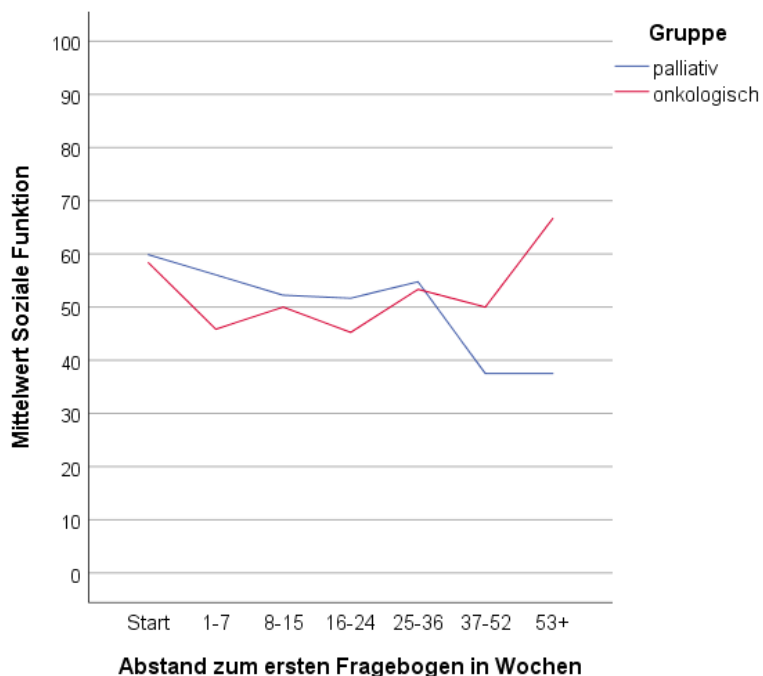


Abbildung 10: Graphische Darstellung der sozialen Funktion im Gruppenvergleich

Tabelle 10: Entwicklung der sozialen Funktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ			Gruppe onkologisch			Gesamt		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	59,8	66,7	16	58,3	66,7	38	59,2	66,7
1-7	11	56,1	66,7	8	45,8	50,0	19	51,8	50,0
8-15	15	52,2	50,0	9	50,0	66,7	24	51,4	58,3
16-24	10	51,7	50,0	7	45,2	33,3	17	49,0	50,0
25-36	7	54,8	66,7	5	53,3	66,7	12	54,2	66,7
37-52	8	37,5	41,7	5	50,0	66,7	13	42,3	50,0
53+	8	37,5	33,3	3	66,7	83,3	11	45,5	33,3
Gesamt	81	52,1	50,0	53	52,5	66,7	134	52,2	50,0

3.4.3 Symptomskalen und einzelne Items des EORTC QLQ-C30

In den Symptomskalen zeigten sich über alle Erhebungszeitpunkte hinweg keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Anfänglich litten beide Gruppen unter Fatigue, zeigten im Verlauf dann aber wieder eine Abnahme der Beschwerden. Onkologische Patienten litten zum letzten Erhebungszeitpunkt weniger, palliative Patienten hingegen mehr unter Erschöpfung als bei der ersten Befragung.

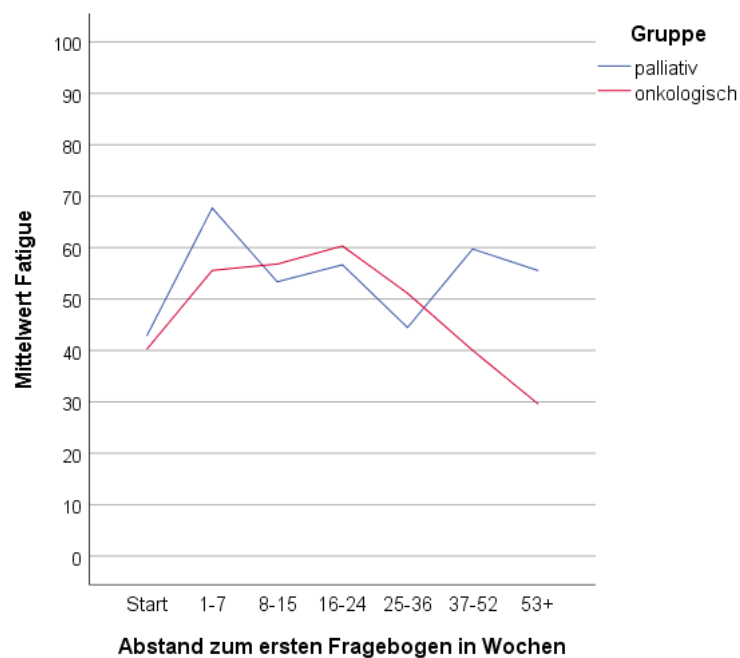


Abbildung 11: Graphische Darstellung des Symptoms Fatigue im Gruppenvergleich

Tabelle 11: Verlauf des Symptoms Fatigue, Darstellung nah Wochenintervallen ab erster Erhebung

	palliativ Fatigue			Gruppe onkologisch Fatigue			Gesamt Fatigue		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	42,9	44,4	16	40,3	44,4	38	41,8	44,4
1-7	11	67,7	66,7	8	55,6	50,0	19	62,6	66,7
8-15	15	53,3	44,4	9	56,8	55,6	24	54,6	55,6
16-24	10	56,7	55,6	7	60,3	66,7	17	58,2	66,7
25-36	7	44,4	44,4	5	51,1	55,6	12	47,2	44,4
37-52	8	59,7	50,0	5	40,0	33,3	13	52,1	44,4
53+	8	55,6	66,7	3	29,6	33,3	11	48,5	44,4
Gesamt	81	52,9	44,4	53	48,4	44,4	134	51,2	44,4

Die Belastung durch Übelkeit und Erbrechen war in beiden Gruppen im Intervall zwischen 16 und 24 Wochen am größten, sank dann im Intervall zwischen 37 und 52 Wochen wieder auf das Ausgangsniveau.

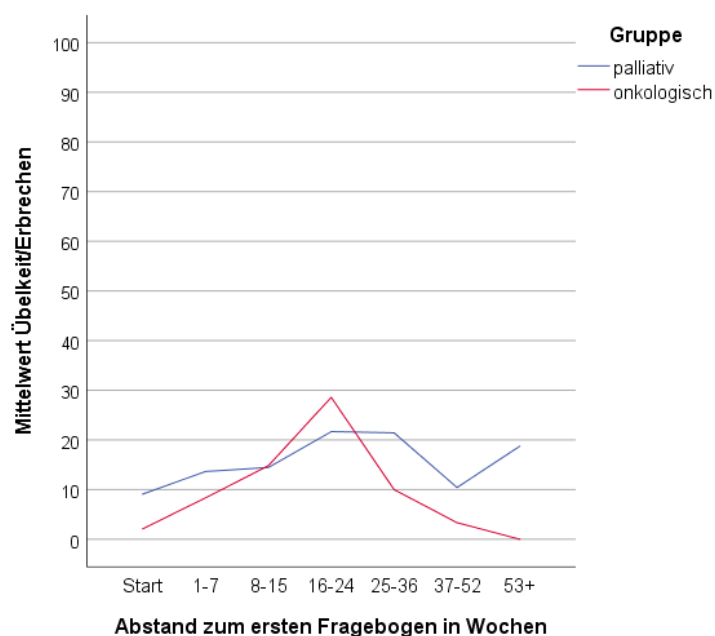


Abbildung 12: Graphische Darstellung des Symptoms Übelkeit/Erbrechen im Gruppenvergleich

Tabelle 12: Verlauf des Symptoms Übelkeit/Erbrechen, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ			Gruppe onkologisch			Gesamt		
	Übelkeit/Erbrechen			Übelkeit/Erbrechen			Übelkeit/Erbrechen		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	9,1	,0	16	2,1	,0	38	6,1	,0
1-7	11	13,6	,0	8	8,3	,0	19	11,4	,0
8-15	15	14,4	,0	9	14,8	,0	24	14,6	,0
16-24	10	21,7	8,3	7	28,6	,0	17	24,5	,0
25-36	7	21,4	33,3	5	10,0	,0	12	16,7	8,3
37-52	8	10,4	,0	5	3,3	,0	13	7,7	,0
53+	8	18,8	8,3	3	,0	,0	11	13,6	,0
Gesamt	81	14,4	,0	53	9,4	,0	134	12,4	,0

In der Gruppe der Palliativpatienten war eine steigende Belastung durch Schmerzen mit einem unterschiedlichen Kurvenverlauf zu verzeichnen, der Höchstwert nach 52 Wochen war im Vergleich zur ersten Befragung um 22,7 Punkte angestiegen. In der Gruppe der Onkologiepatienten besserte sich die Schmerzsymptomatik in den ersten 15 Wochen vorerst, verschlechterte sich dann bedeutend bis zum Intervall nach 36 Wochen, wo er seinen Höchstwert im Vergleich mit 3,5 Punkten mehr als zu Beginn erreichte, um nach 52 Wochen aufs niedrigste angegebene Level abzufallen.

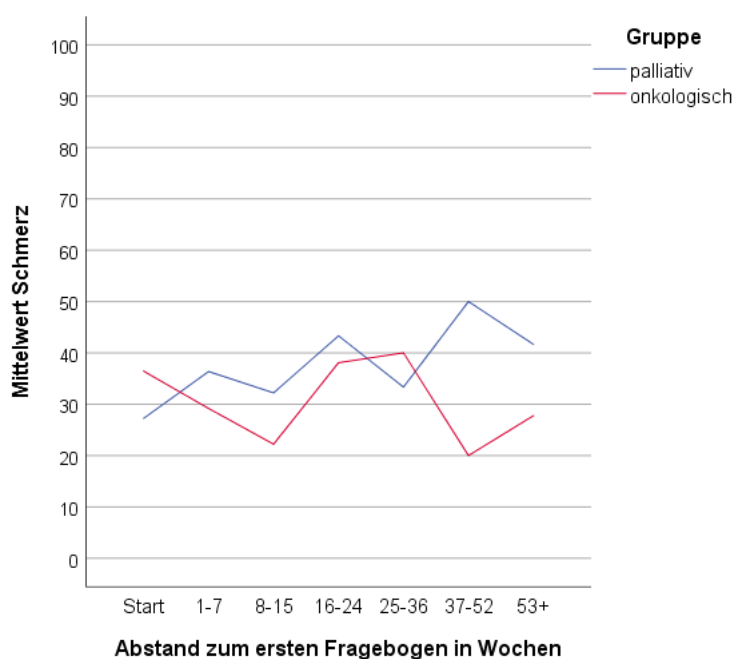


Abbildung 13: Graphische Darstellung des Symptoms Schmerz im Gruppenvergleich

Tabelle 13: Verlauf des Symptoms Schmerz, Darstellung in Wochenintervallen nach erster Erhebung

	Gruppe palliativ			Gruppe onkologisch			Gesamt		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	27,3	16,7	16	36,5	50,0	38	31,1	25,0
1-7	11	36,4	33,3	8	29,2	16,7	19	33,3	33,3
8-15	15	32,2	16,7	9	22,2	33,3	24	28,5	25,0
16-24	10	43,3	33,3	7	38,1	33,3	17	41,2	33,3
25-36	7	33,3	33,3	5	40,0	33,3	12	36,1	33,3
37-52	8	50,0	58,3	5	20,0	,0	13	38,5	33,3
53+	8	41,7	41,7	3	27,8	16,7	11	37,9	33,3
Gesamt	81	35,6	33,3	53	31,4	33,3	134	34,0	33,3

Die Belastung durch Dyspnoe wurde bei den Palliativpatienten nach 15 Wochen am höchsten angegeben, sank dann im weiteren Verlauf unter das Ausgangsniveau. Nach 52 Wochen verschlechterte sich die Atemnot wieder. Onkologische Patienten litten bis nach 15 Wochen zunehmend unter Dyspnoe, stabilisierten sich ebenso bis zur 36. Woche. In der Folgerhebung stieg die Belastung durch Atemnot hier allerdings auf ihren Höchstwert.

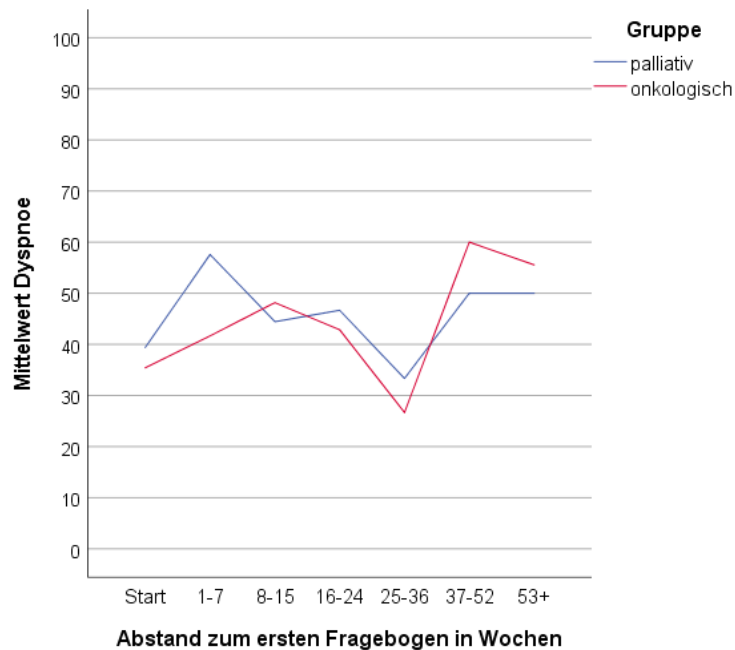


Abbildung 14: Graphische Darstellung des Symptoms Dyspnoe im Gruppenvergleich

Tabelle 14: Verlauf des Symptoms Dyspnoe, Darstellung in Wochenintervallen nach erster Erhebung

	Gruppe palliativ Dyspnoe			Gruppe onkologisch Dyspnoe			Gesamt Dyspnoe		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	39,4	33,3	16	35,4	33,3	38	37,7	33,3
1-7	11	57,6	66,7	8	41,7	33,3	19	50,9	33,3
8-15	15	44,4	33,3	9	48,1	33,3	24	45,8	33,3
16-24	10	46,7	33,3	7	42,9	33,3	17	45,1	33,3
25-36	7	33,3	33,3	5	26,7	,0	12	30,3	,0
37-52	8	50,0	50,0	5	60,0	66,7	13	53,8	66,7
53+	8	50,0	50,0	3	55,6	66,7	11	51,5	66,7
Gesamt	81	45,4	33,3	53	42,1	33,3	134	44,1	33,3

Bei einer anfänglich hohen Symptomlast verbesserte sich die angegebene Schlaflosigkeit bei onkologischen Patienten bis zur Erhebung nach 24 Wochen und zeigte dann wiederum nach 52 Wochen eine Verschlechterung auf Werte wie zu Beginn. Die Beschwerden durch Schlaflosigkeit bei den palliativen Patienten verschlechterten sich zickzackförmig bis zur Erhebung nach 52 Wochen. Bei der letzten Erhebung gaben beide Patientengruppen wieder eine Verbesserung der Schlaflosigkeit an.

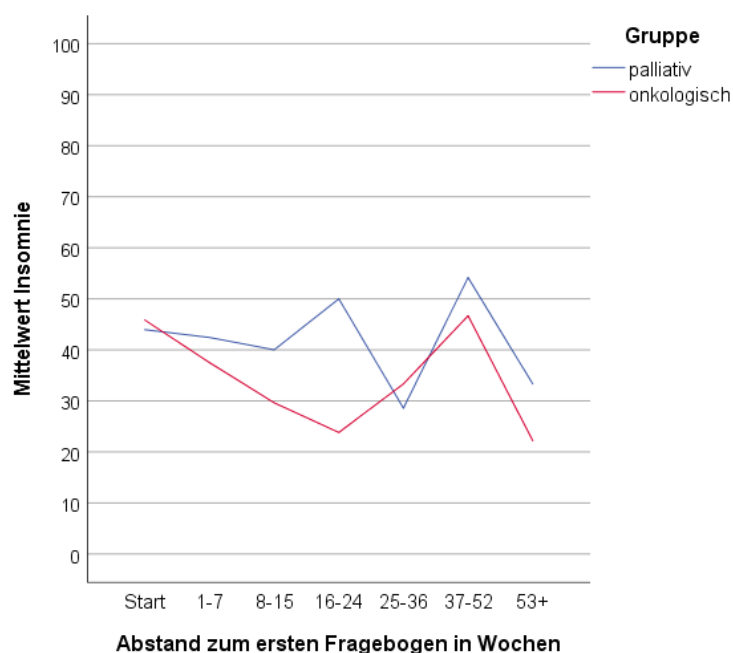


Abbildung 15: Graphische Darstellung des Symptoms Insomnie im Gruppenvergleich

Tabelle 15: Verlauf des Symptoms Insomnie, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ Insomnie			Gruppe onkologisch Insomnie			Gesamt Insomnie		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	43,9	33,3	16	45,8	33,3	38	44,7	33,3
1-7	11	42,4	33,3	8	37,5	50,0	19	40,4	33,3
8-15	15	40,0	33,3	9	29,6	33,3	24	36,1	33,3
16-24	10	50,0	50,0	7	23,8	33,3	17	39,2	33,3
25-36	7	28,6	,0	5	33,3	33,3	12	30,6	16,7
37-52	8	54,2	66,7	5	46,7	33,3	13	51,3	33,3
53+	8	33,3	33,3	3	22,2	33,3	11	30,3	33,3
Gesamt	81	42,4	33,3	53	36,5	33,3	134	40,0	33,3

Im längerfristigen Verlauf zeigte sich in der Palliativgruppe eine stetige und insgesamt beträchtliche Zunahme von Appetitverlust. Auch in der Onkologiegruppe ließ sich ein Anstieg des Appetitverlusts bis zur 36. Woche verzeichnen, welcher bei der letzten Erhebung wieder auf das Ausgangsniveau sank.

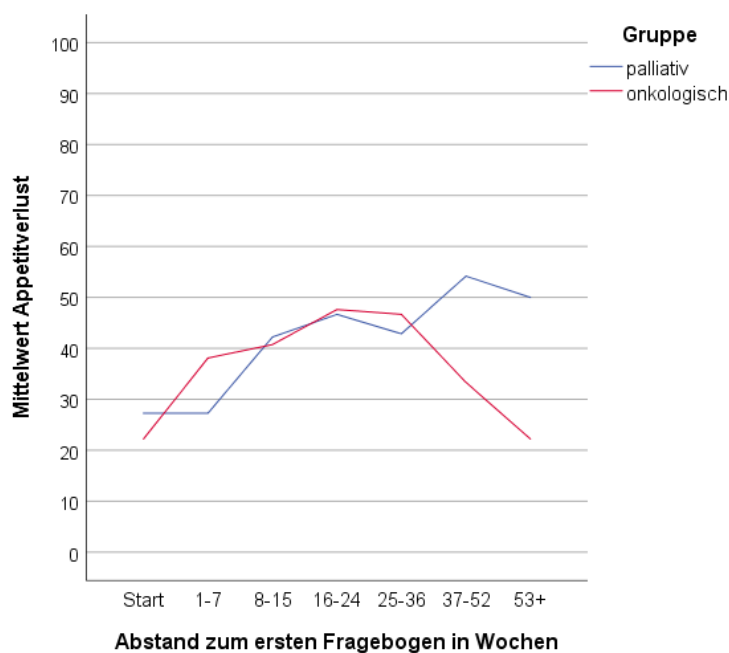


Abbildung 16: Graphische Darstellung des Symptoms Appetitverlust im Gruppenvergleich

Tabelle 16: Verlauf des Symptoms Appetitverlust, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ Appetitverlust			Gruppe onkologisch Appetitverlust			Gesamt Appetitverlust		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	27,3	,0	16	22,2	,0	38	25,2	,0
1-7	11	27,3	,0	8	38,1	33,3	19	31,5	,0
8-15	15	42,2	33,3	9	40,7	33,3	24	41,7	33,3
16-24	10	46,7	33,3	7	47,6	66,7	17	47,1	33,3
25-36	7	42,9	33,3	5	46,7	33,3	12	44,4	33,3
37-52	8	54,2	50,0	5	33,3	33,3	13	46,2	33,3
53+	8	50,0	50,0	3	22,2	33,3	11	42,4	33,3
Gesamt	81	38,7	33,3	53	34,6	33,3	134	37,1	33,3

Sowohl palliative Patienten als auch onkologische Patienten fühlten sich im Verlauf durch Obstipation zunehmend belastet. Die angegebene Belastung durch Verstopfung stieg in der Palliativgruppe nach 24 Wochen um 23,6 Punkte und in der Onkologiegruppe nach 36 Wochen um 32,1 Punkte auf den jeweiligen Höchstwert und besserte sich im weiteren Verlauf in beiden Gruppen wieder deutlich.

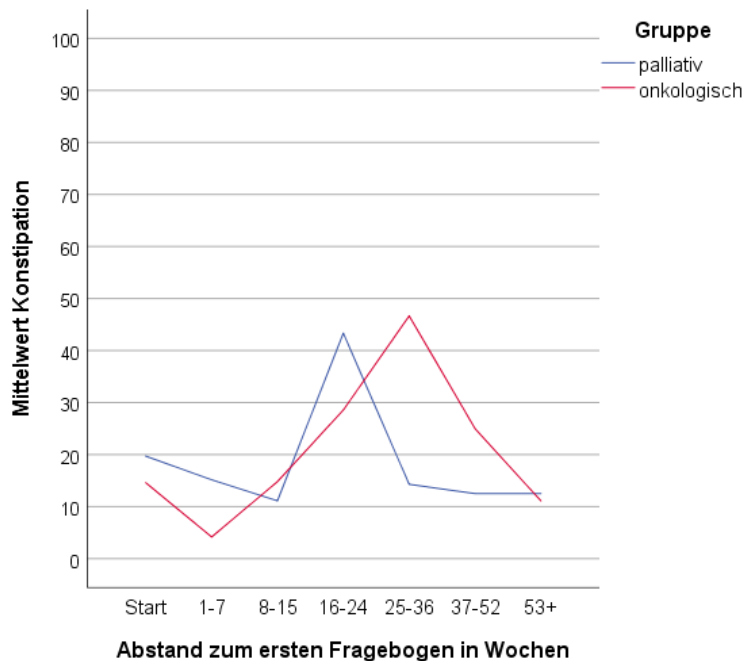


Abbildung 17: Graphische Darstellung des Symptoms Konstipation im Gruppenvergleich

Tabelle 17: Verlauf des Symptoms Konstipation, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ Konstipation			Gruppe onkologisch Konstipation			Gesamt Konstipation		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	19,7	,0	16	14,6	,0	38	17,5	,0
1-7	11	15,2	,0	8	4,2	,0	19	10,5	,0
8-15	15	11,1	,0	9	14,8	,0	24	12,5	,0
16-24	10	43,3	50,0	7	28,6	33,3	17	37,3	33,3
25-36	7	14,3	,0	5	46,7	66,7	12	27,8	16,7
37-52	8	12,5	,0	5	25,0	,0	13	16,7	,0
53+	8	12,5	,0	3	11,1	,0	11	12,1	,0
Gesamt	81	18,5	,0	53	18,6	,0	134	18,5	,0

Zu Beginn gaben die Patienten beider Gruppen nur geringe Durchfallbeschwerden an. Ab dem dritten Erhebungszeitraum stiegen diese Beschwerden in der Onkologiegruppe deutlich um insgesamt mehr als 40 Punkte, während im letzten Erhebungsintervall keine Durchfallbeschwerden mehr angegeben wurden. In der Palliativgruppe zeigte sich ein ähnlicher Anstieg nach Woche 24, der bis zur letzten Erhebung zunahm.

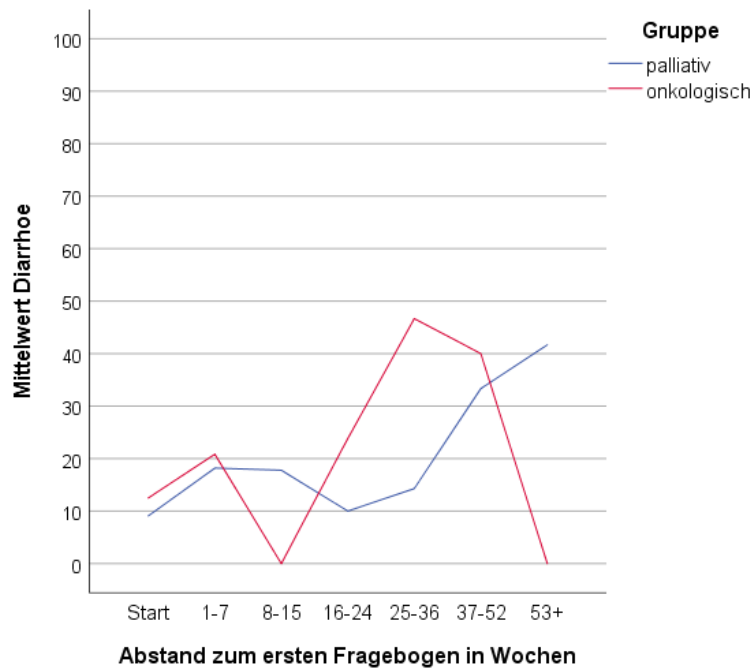


Abbildung 18: Graphische Darstellung des Symptoms Diarrhoe im Gruppenvergleich

Tabelle 18: Verlauf des Symptoms Diarrhoe, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung

	palliativ			Gruppe onkologisch			Gesamt		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	9,1	,0	16	12,5	,0	38	10,5	,0
1-7	11	18,2	,0	8	20,8	,0	19	19,3	,0
8-15	15	17,8	,0	9	,0	,0	24	11,6	,0
16-24	10	10,0	,0	7	23,8	,0	17	15,7	,0
25-36	7	14,3	,0	5	46,7	33,3	12	27,8	16,7
37-52	8	33,3	16,7	5	40,0	,0	13	35,9	,0
53+	8	41,7	50,0	3	,0	,0	11	30,3	,0
Gesamt	81	18,1	,0	53	18,6	,0	134	18,3	,0

Bereits zur ersten Folgerhebung gaben die Patienten der Palliativgruppe eine massive Belastung durch finanzielle Probleme an, was sich im weiteren Verlauf ohne Verbesserung konstant auf diesem Level hielt. Die Patienten der Onkologiegruppe gaben im Verlauf zwar eine zunehmende Belastung durch finanzielle Ursachen an, welche bis zur Erhebung nach 36 Wochen wieder sank.

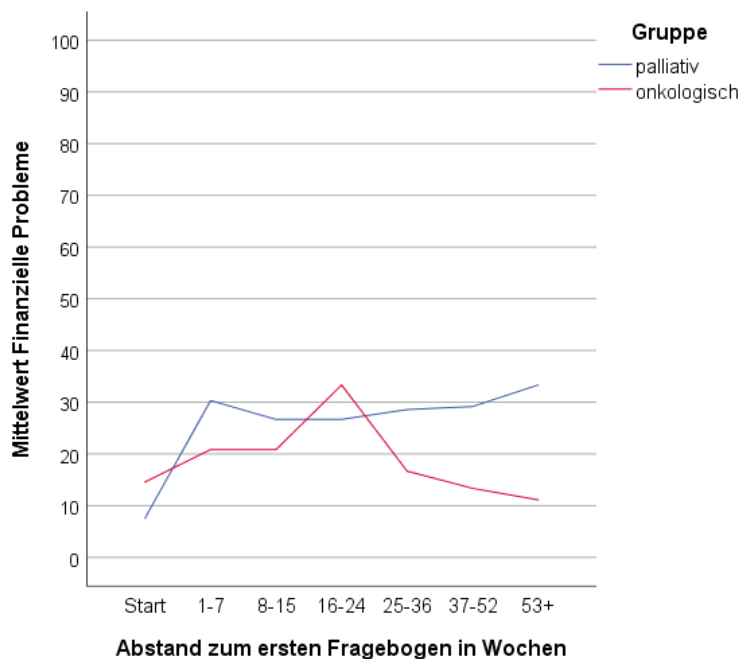


Abbildung 19: Graphische Darstellung des Items Finanzielle Probleme im Gruppenvergleich

Tabelle 19: Verlauf des Items Finanzielle Probleme, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung

	Gruppe palliativ			Gruppe onkologisch			Gesamt		
	Finanzielle Probleme			Finanzielle Probleme			Finanzielle Probleme		
	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Start	22	7,6	,0	16	14,6	,0	38	10,5	,0
1-7	11	30,3	,0	8	20,8	16,7	19	26,3	,0
8-15	15	26,7	33,3	9	20,8	,0	24	24,6	,0
16-24	10	26,7	16,7	7	33,3	,0	17	29,4	,0
25-36	7	28,6	33,3	5	16,7	,0	12	24,2	,0
37-52	8	29,2	16,7	5	13,3	,0	13	23,1	,0
53+	8	33,3	,0	3	11,1	,0	11	27,3	,0
Gesamt	81	23,0	,0	53	19,0	,0	134	21,5	,0

3.5 Vergleich zwischen erster und zweiter Erhebung innerhalb von 24 Wochen

Um eine präzisere Auswertung der erfassten Parameter vornehmen zu können, wurde wie folgt vorgegangen: Bei nun identischen Patienten wurden die Ergebnisse des ersten Fragebogens mit den Ergebnissen des zweiten Fragebogens innerhalb einer Zeitspanne von 24 Wochen verglichen. Die Fallzahl reduzierte sich von 38 auf 34 Patienten, da ausschließlich Patienten innerhalb dieses zeitlichen Rahmens gewertet wurden. Aus der Gruppe der Palliativpatienten konnten zu dieser Untersuchung 21 Patienten hinzugezogen werden, aus der Gruppe der Onkologiepatienten waren es 13 Patienten. Bei den Fragen zu Appetitverlust und finanziellen Schwierigkeiten wurde von einem Patienten der onkologischen Gruppe keine Angabe gemacht, folglich wurden hier nur 12 Patienten gewertet. Die folgenden Diagramme zeigen jeweils die Veränderung der Parameter im Vergleich zwischen erstem (Sequenzielle Nummer des Fragebogens „1“) und zweitem Fragebogen (Sequenzielle Nummer des Fragebogens „2“). Tabelle 20 ist unter dem Beispiel der globalen Lebensqualität zu entnehmen, wie sich die zweiten Fragebögen auf den Zeitraum von 24 Wochen verteilen.

Tabelle 20 Entwicklung der globalen Lebensqualität, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung innerhalb von 24 Wochen

		Gruppe								
		palliativ			onkologisch			Gesamt		
		Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität			Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität			Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität		
		Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median	Anzahl	Mittelwert	Median
Abstand zum ersten Fragebogen in Wochen	Start	21	55,6	58,3	13	53,2	50,0	34	54,7	50,0
	1-7	11	54,5	50,0	8	60,4	66,7	19	57,0	58,3
	8-15	8	55,2	58,3	5	61,7	66,7	13	57,7	66,7
	16-24	2	20,8	20,8	0	.	.	2	20,8	20,8
	Gesamt	42	53,6	50,0	26	57,1	58,3	68	54,9	50,0

3.5.1 Globale Lebensqualität und Funktionsskalen

Die globale Lebensqualität reduzierte sich in der Gruppe der Palliativpatienten zwischen erster (55,6 Punkte) und zweiter Erhebung (51,6 Punkte) um 4 Punkte. In der Gruppe der Onkologiepatienten war eine Steigerung der Lebensqualität zwischen erster (53,2 Punkte) und zweiter Erhebung (60,9 Punkte) um 7,7 Punkte zu verzeichnen, vergleiche Abbildung 21.

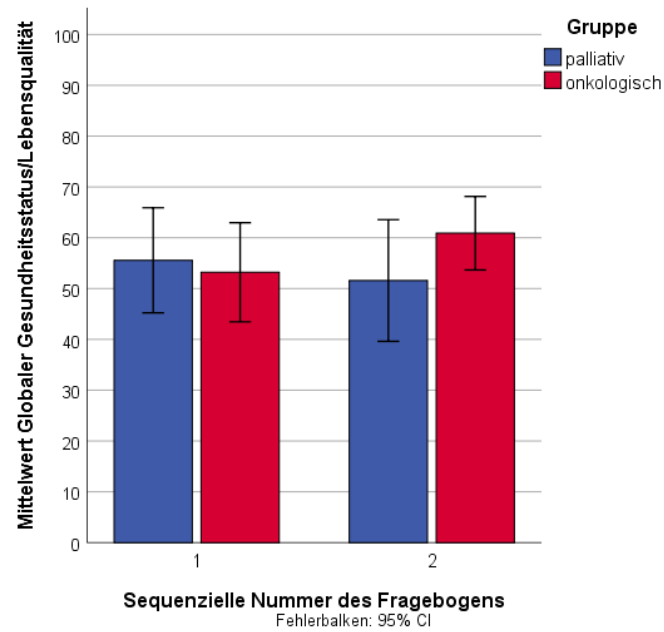


Abbildung 20: Vergleich der globalen Lebensqualität zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13, nicht signifikant ($p=0,171$)

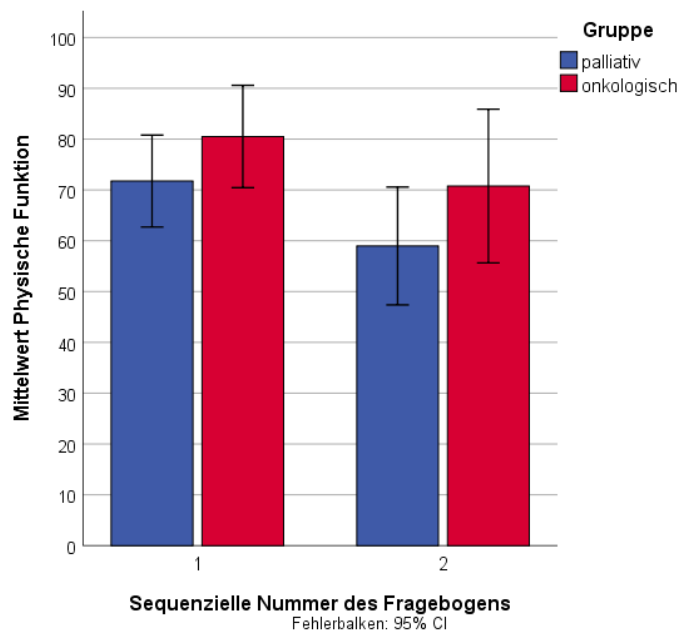


Abbildung 21: Vergleich der physischen Funktion zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13, nicht signifikant ($p=0,196$)

Die physische Funktion der Patienten reduzierte sich in der Palliativgruppe zwischen erster (71,7 Punkte) und zweiter Erhebung (59,0 Punkte) um 12,7 Punkte. Ebenso zeigte sich in der Onkologiegruppe eine Abnahme der körperlichen Funktion um 9,8 Punkte zwischen erster (80,5 Punkte) und zweiter Erhebung (70,7 Punkte), vergleiche Abbildung 22.

Die Fähigkeit in den gewohnten Rollen beruflich, privat oder im Hobby zu agieren, die sogenannte Rollenfunktion, nahm in beiden Gruppen deutlich ab. So zeigte sich dies in der Palliativgruppe mit einer Abnahme von 10,3 Punkten zwischen erster (58,7 Punkte) und zweiter Erhebung (48,4 Punkte) und in der Onkologiegruppe mit einer Abnahme von 19,2 Punkten zwischen erster (73,1 Punkte) und zweiter Erhebung (53,9 Punkte), vergleiche Abbildung 23.

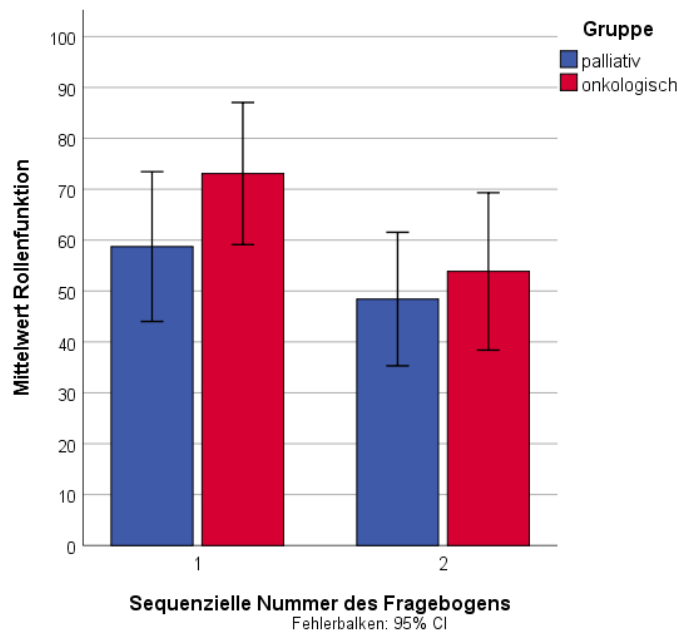


Abbildung 22: Vergleich der Rollenfunktion zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13, nicht signifikant ($p=0,571$)

Bei der emotionalen Funktion war in der Gruppe der Palliativpatienten zwischen erster (56,3 Punkte) und zweiter Erhebung (54,1 Punkte) mit 2,2 Punkten nur eine sehr geringe Reduktion zu verzeichnen, während sich in der Gruppe der Onkologiepatienten mit 8,9 Punkten Unterschied sogar eine Verbesserung der emotionalen Funktion zwischen erster (53,9 Punkte) und zweiter Erhebung (62,8 Punkte) zeigte, vergleiche Abbildung 24.

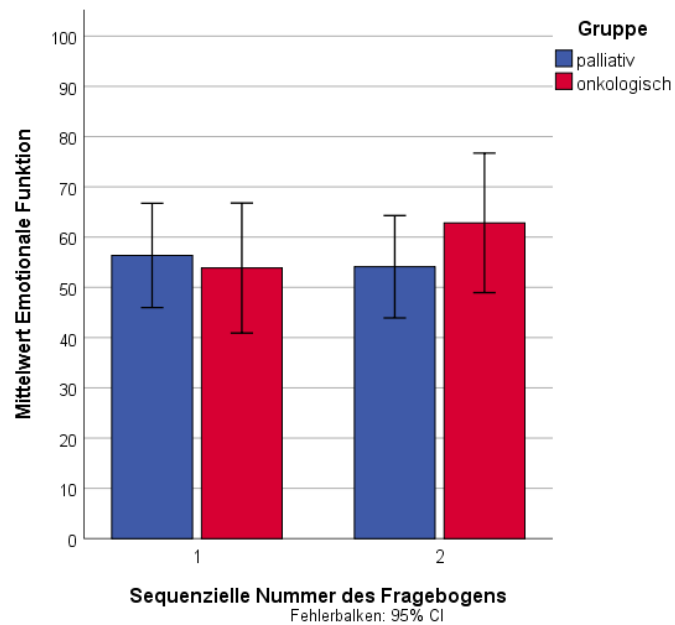


Abbildung 23: Vergleich der emotionalen Funktion zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13; nicht signifikant ($p=0,288$)

Die kognitive Funktion der Patienten zeigte im Mittel bei palliativ betreuten Patienten eine deutliche Verschlechterung im Vergleich zwischen erster (83,3 Punkte) und zweiter Erhebung (68,3 Punkte) um 15 Punkte. Bei den onkologisch betreuten Patienten hielt sich die kognitive Funktion zwischen erstem (79,5 Punkte) und zweitem Fragebogen (80,7 Punkte) mit einem Minimalunterschied von 1,2 Punkten stabil, vergleiche Abbildung 25.

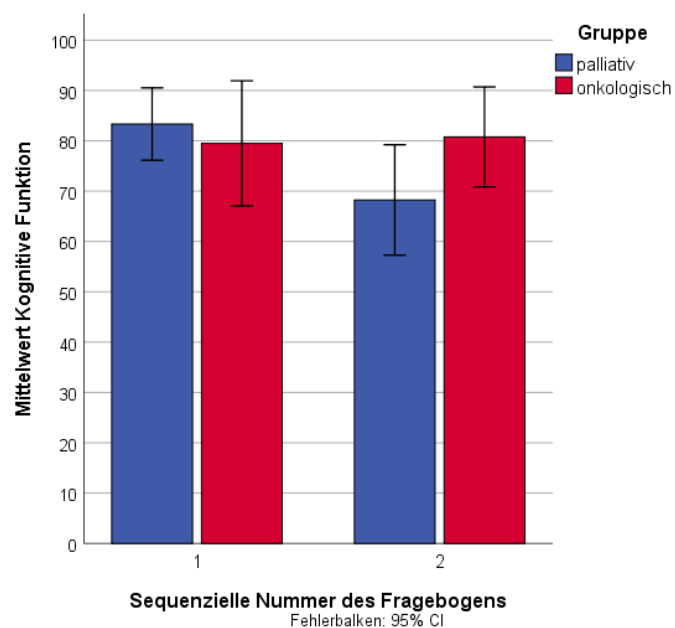


Abbildung 24: Vergleich der kognitiven Funktion zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13; nicht signifikant ($p=0,082$)

In beiden Gruppen fand auch im Bereich der sozialen Funktion zwischen erster und zweiter Erhebung eine Einschränkung statt. Im Mittel reduzierten sich die Werte der Palliativgruppe um 6,4 Punkte zwischen erster (62,7 Punkte) und zweiter Erhebung (56,3 Punkte), sowie in der Onkologiegruppe um 3,9 Punkte zwischen erster (52,6 Punkte) und zweiter Erhebung (48,7 Punkte), vergleiche Abbildung 26.

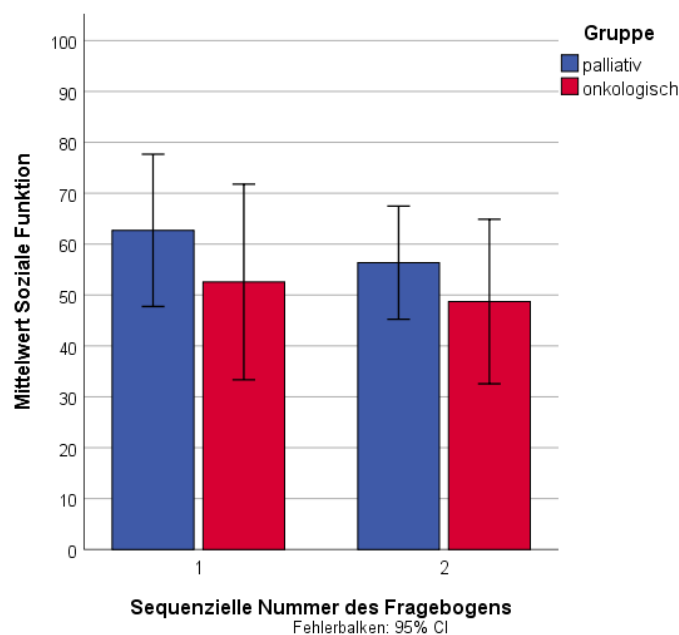


Abbildung 25: Vergleich der sozialen Funktion zwischen erster (1) und zweiter (1) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13; nicht signifikant ($p=0,412$)

3.5.2 Symptomskalen

Die mittleren Werte der Symptomskalen lagen zwischen 2,6 und 58,7 Punkten. In beiden Gruppen zeigten sich nahezu identische Tendenzen ohne signifikante Unterschiede, durch welche Faktoren sich die Patienten belastet fühlten.

Am wenigsten Probleme bereiteten den Patienten in der Palliativgruppe zum Zeitpunkt der ersten Erhebung Finanzen (7,9 Punkte), sowie Durchfall (9,5 Punkte) und Übelkeit oder Erbrechen (9,5 Punkte). Obstipation wurde im Mittel mit 20,6 Punkten angegeben. In der Onkologiegruppe wurden bei der ersten Erhebung am wenigsten Probleme durch Übelkeit oder Erbrechen (2,6 Punkte), Durchfall (10,3 Punkte) und Obstipation (10,3 Punkte) verursacht. Finanzielle Probleme wurden mit 12,8 Punkten angegeben.

Stärkere Belastungen waren in beiden Gruppen zum ersten Erhebungszeitpunkt Schmerz und Appetitlosigkeit. Hier lagen die Werte in der Palliativgruppe im Mittel bei 23,8 Punkten für Schmerz und 23,8 Punkten für Appetitlosigkeit, in der Onkologiegruppe bei 37,1 Punkten für Schmerz und bei 22,2 Punkten für Appetitlosigkeit.

In beiden Gruppen wurde zum Zeitpunkt der ersten Erhebung die stärkste Beeinträchtigung durch Schlaflosigkeit, Erschöpfung und Dyspnoe verursacht. Die Werte lagen durchschnittlich in der Palliativgruppe für Insomnie bei 41,3 Punkten, für Fatigue bei 40,7 Punkten und für Dyspnoe bei 36,5 Punkten. In der Onkologiegruppe wurden im Mittel für Insomnie 48,7 Punkte, für Fatigue 40,1 Punkte und für 38,5 Punkte angegeben.

In der zweiten Erhebung wurde die größte Belastung in beiden Gruppen ebenso durch identische Faktoren verursacht. Die Werte für Fatigue und Dyspnoe stiegen in beiden Gruppen deutlich. Während sich in der Gruppe der Palliativpatienten im Vergleich zur ersten Erhebung ein Anstieg um 18,0 Punkte für Fatigue und um 11,1 Punkte für Dyspnoe verzeichnen lies, stiegen die Werte in der Gruppe der Onkologiepatienten um 12,9 Punkte für Fatigue und um 7,7 Punkte für Dyspnoe.

Die Beeinträchtigung durch Schlaflosigkeit wurde in der palliativen Gruppe mit identischen Punkten gleichbleibend schlecht bewertet, in der onkologischen Gruppe zeigte sich hier eine Verbesserung der Symptomatik um 7,7 Punkte.

Am wenigsten Probleme wurden zum Zeitpunkt der zweiten Erhebung in beiden Gruppen durch Obstipation, Diarrhoe und Übelkeit oder Erbrechen verursacht. Hier zeigte sich bei den durchschnittlichen Angaben in der Palliativgruppe eine Zunahme der Beschwerden durch Obstipation um 1,6 Punkte, durch Übelkeit/Erbrechen sowie durch Diarrhoe um jeweils 6,4 Punkte. In der Onkologiegruppe verschlechterte sich die Symptomatik Diarrhoe im Mittel um 2,5 Punkte und Übelkeit/Erbrechen um 19,3 Punkte, während sich die Symptomatik Obstipation um 2,6 Punkte verbesserte.

Palliative Patienten beklagten eine Verschlechterung der Schmerzen um 9,5 Punkte, während onkologische Patienten eine deutliche Reduktion der Schmerzen um durchschnittlich 10,2 Punkte angaben. Unter Appetitverlust litten die Patienten der Palliativgruppe um jeweils 9,5 Punkte mehr, onkologische Patienten gaben im Mittel einen Anstieg des Appetitverlusts um 13,9 Punkte an.

Die Finanziellen Probleme waren sowohl in der Gruppe der Palliativpatienten um 20,7 Punkte als auch in der Gruppe der Onkologiepatienten um 9,4 Punkte angestiegen.

Die folgenden Diagramme sollen im direkten Vergleich nochmals die Unterschiede in beiden Gruppen aufzeigen.

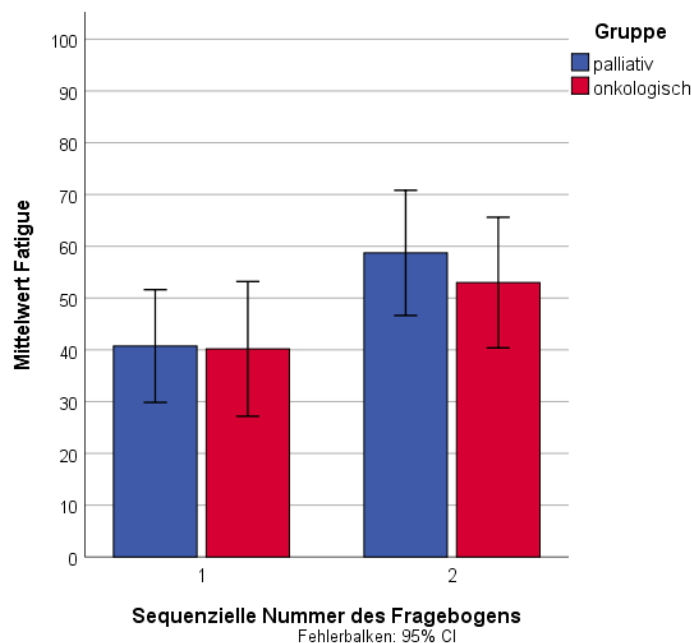


Abbildung 26: Item Fatigue in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen

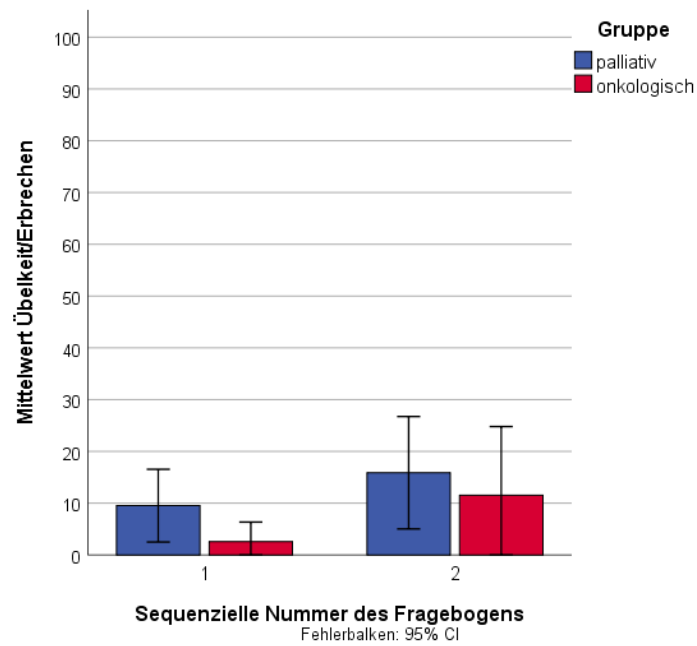


Abbildung 27: Item Übelkeit/Erbrechen in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen

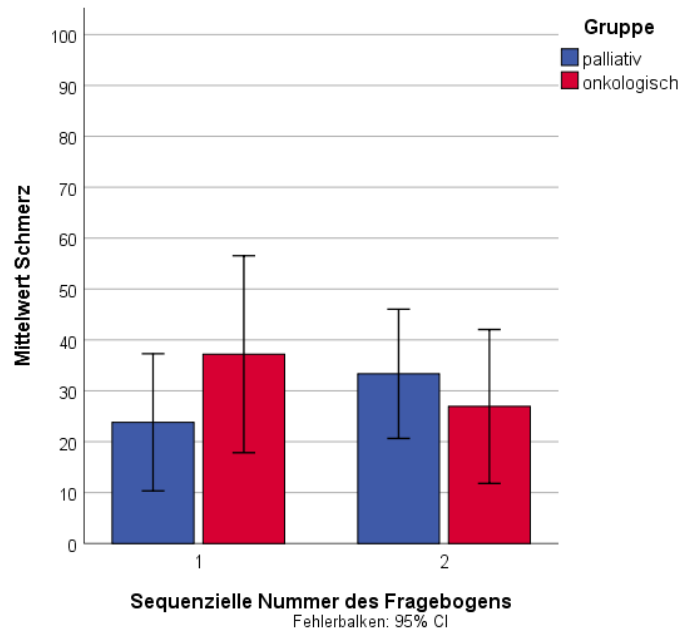


Abbildung 28: Item Schmerz in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen

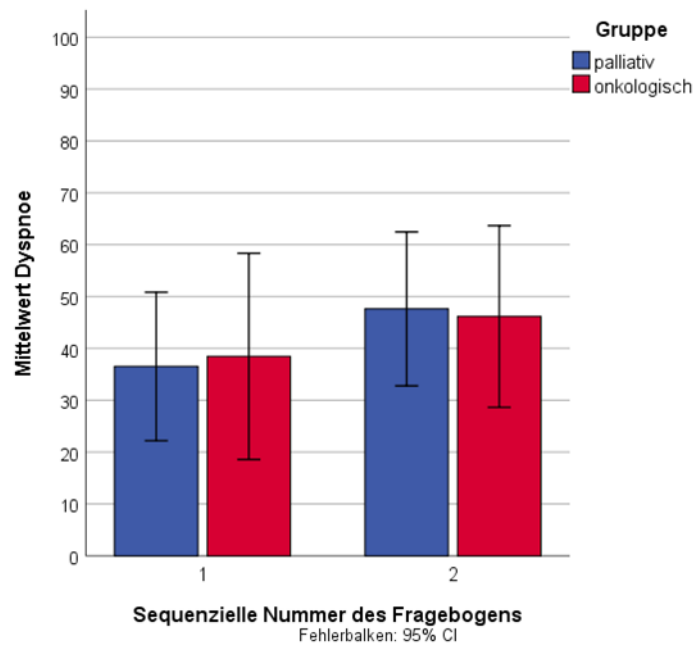


Abbildung 29: Item Dyspnoe in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen

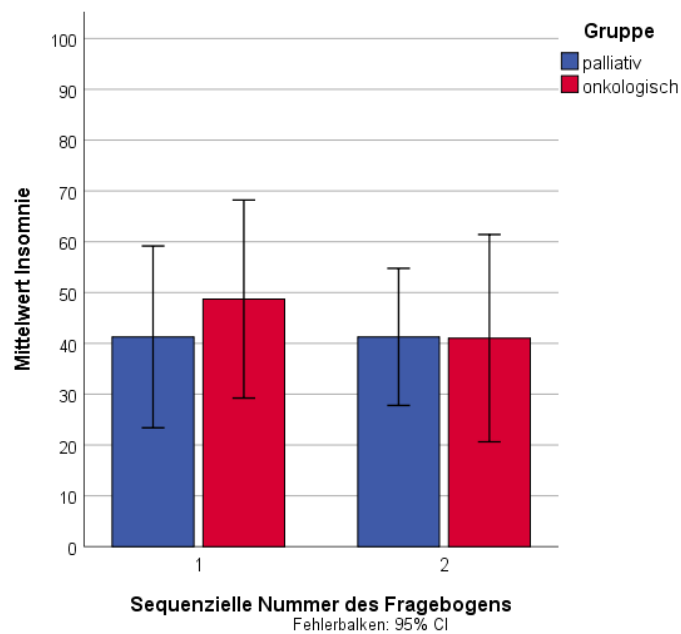


Abbildung 30: Item Insomnie in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen

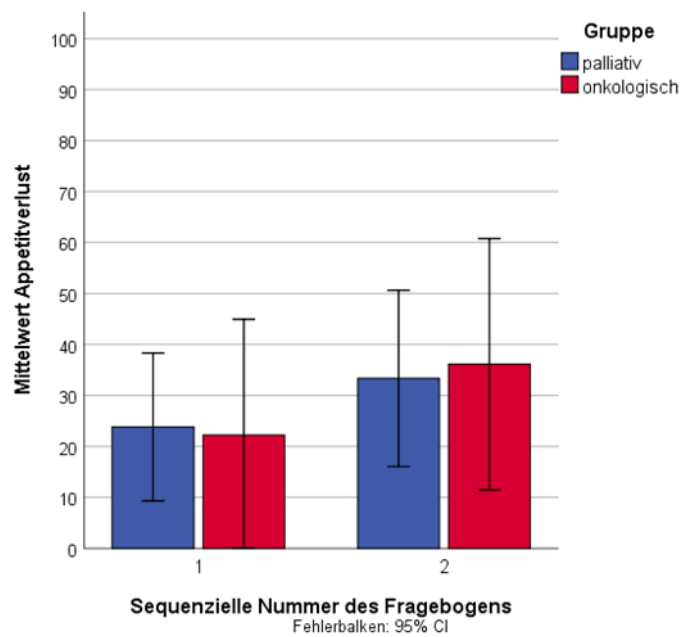


Abbildung 31: Item Appetitverlust in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen

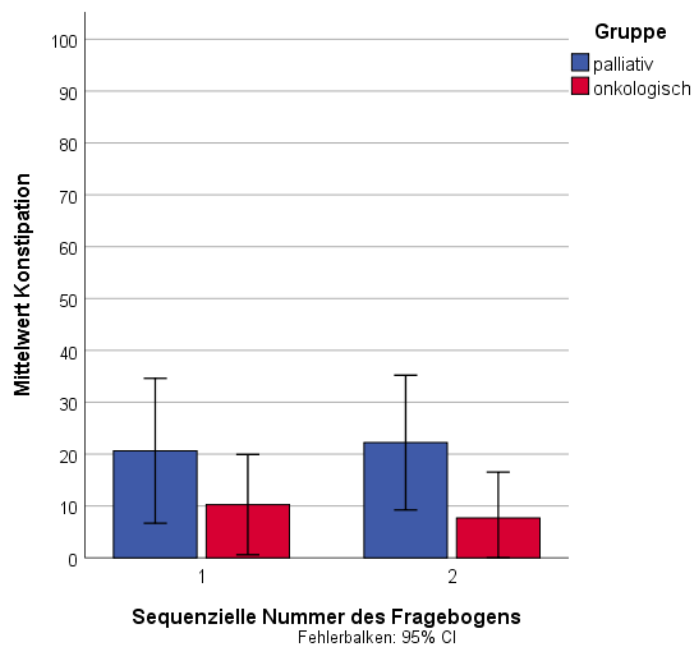


Abbildung 32: Item Konstipation in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen

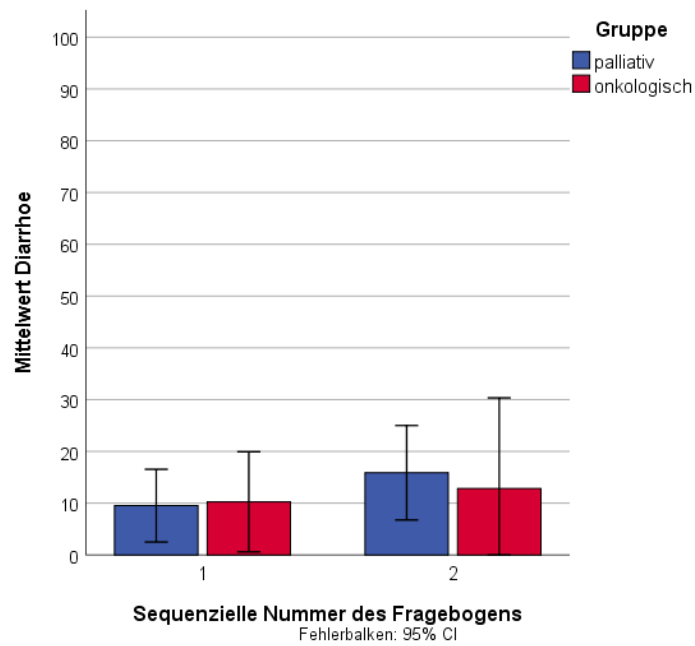


Abbildung 33: Item Diarrhoe in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen

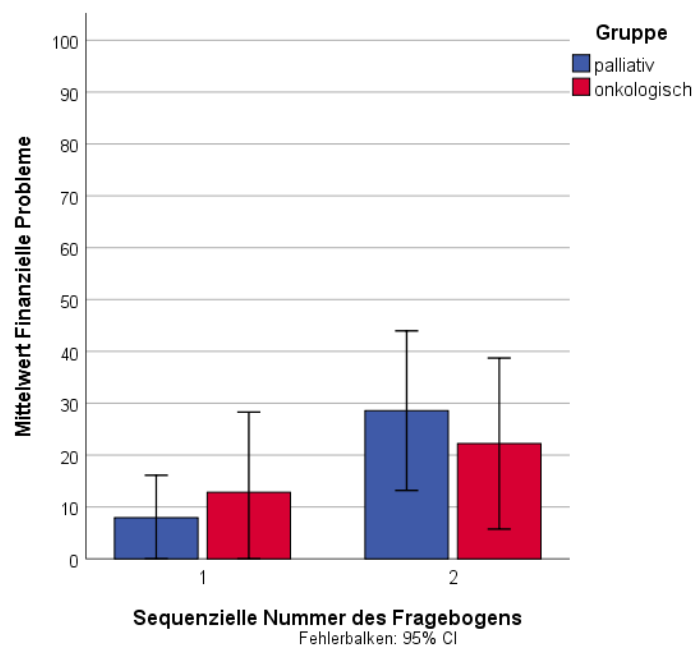


Abbildung 34: Item finanzielle Probleme in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen

Tabelle 21 fasst alle Angaben für den Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen nochmals zusammen:

Tabelle 21 Übersicht der Ergebnisse des ersten und zweiten Fragebogens innerhalb von 24 Wochen

Skala	1. Erhebung		2. Erhebung		Signifi- kanz
	palliativ	onkologisch	palliativ	onkologisch	
Globale Lebensqualität	55,6 ± 22,7	53,2 ± 16,2	51,9 ± 26,3	60,9 ± 12,0	n.s. p = 0,171
Physische Funktion	71,7 ± 19,9	80,5 ± 16,7	59,0 ± 25,5	70,8 ± 25,0	n.s. p = 0,196
Rollenfunktion	58,7 ± 32,5	73,1 ± 23,1	48,4 ± 28,8	53,8 ± 25,6	n.s. p = 0,571
Kognitive Funktion	83,3 ± 15,8	79,5 ± 20,6	61,3 ± 24,1	80,0 ± 16,5	n.s. p = 0,082
Emotionale Funktion	56,3 ± 22,8	53,8 ± 21,4	54,1 ± 22,4	62,8 ± 23,0	n.s. p = 0,288
Soziale Funktion	62,7 ± 32,9	52,6 ± 31,8	56,3 ± 24,4	48,7 ± 26,8	n.s. p = 0,412
Fatigue	40,7 ± 23,9	40,1 ± 21,5	58,7 ± 26,6	53,0 ± 20,9	n.s. p = 0,489
Übelkeit/Erbrechen	9,5 ± 15,4	2,6 ± 6,3	15,9 ± 23,8	11,5 ± 21,9	n.s. p = 0,593
Schmerz	23,8 ± 29,6	37,1 ± 32,0	33,3 ± 27,9	26,9 ± 25,0	n.s. p = 0,493
Dyspnoe	36,5 ± 31,5	38,5 ± 32,9	47,6 ± 32,6	46,2 ± 29,0	n.s. p = 0,892
Insomnie	41,3 ± 39,3	48,7 ± 32,2	41,3 ± 29,6	41,0 ± 33,8	n.s. p = 0,983

Appetitverlust *	23,8 ± 31,9	22,2 ± 35,8	33,3 ± 38,0	36,1 ± 38,8	n.s. p = 0,844
Obstipation	20,6 ± 30,7	10,3 ± 16,0	22,2 ± 28,6	7,7 ± 14,6	n.s. P = 0,060
Diarrhoe	9,5 ± 15,4	10,3 ± 16,0	15,9 ± 20,1	12,8 ± 29,0	n.s. p = 0,742
Finanzielle Probleme *	7,9 ± 18,0	12,8 ± 25,6	28,6 ± 33,8	22,2 ± 25,9	n.s. p = 0,551

Berechnung der prozenttransformierten (entsprechend 100 Punkten) Globalen Lebensqualität der Funktions- und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die im Rahmen der ersten und zweiten Fragebogenauswertung auswertbaren Patienten.

Darstellung im Mittelwert ± Standardabweichung (mean ± STD).

n (Studienteilnehmer Palliativgruppe) = 21

n (Studienteilnehmer Onkologiegruppe) = 13

* n (Studienteilnehmer Onkologiegruppe) = 12

3.6 Ergänzende Auswertungen zur Versorgungssituation in der Klinik der Barmherzigen Brüder Regensburg

Zusätzlich zu den bisher aufgeführten Ergebnissen wurden noch folgende Details in Bezug auf die Versorgung in der Klinik der Barmherzigen Brüder in Regensburg ausgewertet, jeweils ab Zeitpunkt der Diagnosestellung: Anzahl der Aufenthalte pro Patient, Anzahl der Tage pro stationärem Aufenthalt, Anzahl der verabreichten Chemotherapiezyklen sowie durchschnittliche Anzahl der Palliativkontakte der Palliativgruppe.

Onkologische Patienten hatten ab Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich 6,1 Aufenthalte im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Regensburg, während die palliativmedizi-

nisch versorgten Patienten 6,9 Aufenthalte vorwiesen. Innerhalb eines solchen Aufenthalts betrug die durchschnittliche Anzahl an stationären Tagen in der Onkologiegruppe 38,6 Tage und in der Palliativgruppe 40,5 Tage.

Im Mittel erhielten onkologische Patienten ab der ersten Vorstellung 6,3 Zyklen Chemotherapie, während bei den palliativen Patienten 6,4 Zyklen Chemotherapie verabreicht wurden.

Durchschnittlich 9 Palliativkontakte waren pro Palliativpatient vermerkt. Hierzu zählen Telefonate, ambulante Vorstellungen oder geplante Konsile während eines stationären Aufenthaltes.

4 DISKUSSION

Die vorliegende Studie analysierte die krankheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom unter einerseits onkologischem und andererseits palliativmedizinischem Konzept. Im Folgenden werden die Ergebnisse erörtert.

4.1 Mittlere Überlebenszeit und Verlauf der globalen Lebensqualität

Die zugrunde liegende Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der mittleren Überlebenszeit und der Lebensqualität im Verlauf zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

Grundsätzlich steht bei unheilbar an Krebs erkrankten Patienten neben einer Verlängerung der Lebenszeit die Verlängerung einer erfüllten und symptomarmen Lebenszeit im Vordergrund (Herschbach et al. 2004; Bakitas et al. 2015; Ferrell et al. 2017). Das subjektive Empfinden der Patienten bezüglich der Lebensqualität definierenden Faktoren (psychisch, physisch, sozial) gilt bei palliativen Patienten als Indikator für die Wirksamkeit der Maßnahmen (Pasetto et al. 2007). Deshalb ist es zur Erhaltung der globalen Lebensqualität von enormer Wichtigkeit, den Schwerpunkt nicht nur auf körperliche Symptome zu legen, sondern auch die emotionalen, psychosozialen und gar finanziellen Bedürfnisse der Patienten zu erkennen (Meier und Brawley 2011; Smith et al. 2012; Levy et al. 2012).

Für diverse Tumorentitäten ist bereits beschrieben, dass sich im Verlauf einer onkologischen Therapie die Lebensqualität erst reduziert und sich nach einer gewissen Zeit den Ausgangswerten wieder annähert (Blazeby et al. 2000; King et al. 2006; Young et al. 2014). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in beiden Vergleichsgruppen innerhalb von 36 Wochen eben dieser v-förmige Verlauf der erhobenen Lebensqualität mit Annäherung an prätherapeutische Werte, wie auch bei an NSCLC erkrankten Patienten bereits wissenschaftlich vorbeschrieben ist (Schulte et al. 2010). Nach 36 Wochen stieg allerdings die angegebene Lebensqualität in der Onkologiegruppe in etwa auf das Niveau der ersten Erhebung, während sie in der Palliativgruppe nach diesem Zeitpunkt deutlich sank. Die zusätzlich erhobenen Parameter der klinischen Bedingungen zeigten diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Allerdings zeigte sich beim Vergleich der Lebensqualität mit der Schmerzwahrnehmung zwischen erster und zweiter Erhebung innerhalb von 24 Wochen eine Tendenz: Während in der Palliativgruppe der Schmerz zunahm und die Lebensqualität sank, stieg in der Onkologiegruppe die Lebensqualität bei sinkenden Schmerzen. Dies ist mit der aktuellen Studienlage vereinbar, nach der sich Schmerz deutlich auf die Wahrnehmung der Lebensqualität bei Krebspatienten auswirkt (Liang et al. 2015; Costa et al. 2017) und Patienten mit der größten Schmerzbelastung auch eine größere Belastung im Alltag und damit eine verminderte Lebensqualität verspürten (Rodriguez et al. 2019).

Hinsichtlich der Lebensqualität von Tumorpatienten im Verlauf decken sich die Ergebnisse dieser Studie im Wesentlichen mit den Ergebnissen bereits veröffentlichter Studien. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Palliativgruppe und der Onkologiegruppe konnte im Gegensatz zum aktuellen, wissenschaftlichen Stand jedoch nicht festgestellt werden. Oben genannte Studien unterschieden sich allerdings in einem wesentlichen Merkmal von der zugrunde liegenden Studie: Die Ergebnisse der einzelnen Erhebungen wurden behandelnden Therapeuten und Palliativmedizinern vorgelegt, um so mittels Interventionen einen Einfluss ausüben zu können. So konnte bei „schlechten Ergebnissen“ zum Beispiel gezielt die Medikation oder das Therapiesetting angepasst werden, um den Patienten eine Verbesserung zu ermöglichen. Die Erhebungen schafften durch dieses Vorgehen ein größeres Maß an Interaktion und Kommunikation zwischen Patient und Arzt. Dies muss als mögliche Ursache gesehen werden, die zur Verbesserung der Lebensqualität und weiterer Items führt.

Bei Erhebung von Lebensqualität im Allgemeinen gilt es, einige Verzerrungsfaktoren zu berücksichtigen. Zum einen ist die Erfassung eine Momentaufnahme, welche sich insbesondere bei Fragen zur subjektiven Lebensqualität in einen sehr kurzfristigen Kontext einordnen lassen muss. Hier spielen bereits die Tagesform des Befragten, der Zeitpunkt der Erhebung sowie die momentane situative emotionale Verfassung eine wesentliche Rolle. Hierzu gab es in dieser Studie keine Informationen. Besonders bei schwer erkrankten Patienten unterliegt die (emotionale) Verfassung innerhalb kurzer Zeit deutlichen Schwankungen, was die Erhebung von Lebensqualität verzerren kann. Es kann nicht immer sicher gesagt werden, ob im Wesentlichen der Tumor, die Therapie, die Symptomatik oder die momentane psychische Situation die Änderung der Lebensqualität bewirkt. In einer weiteren Untersuchung wurden emotionale Probleme bei Lungenkrebspatienten mit jüngerem Alter, weiblichem Geschlecht, aktuellem Zigarettenrauchen, fortgeschrittener Erkrankung und chemotherapeutischer Behandlung in Verbindung gebracht. Darüber hinaus zeigte sich eine starke Assoziation zwischen hoher emotionaler

Belastung, hoher Symptombelastung und geringer Lebensqualität (Morrison et al. 2017). Auf Grund der im Verlauf sinkenden Fallzahlen konnte hierüber durch die vorliegende Studie nur eingeschränkt berichtet werden. Sämtliche Einflussfaktoren auf die subjektive Wahrnehmung der Lebensqualität erfordern eine adäquate therapeutische Reaktion. Hierzu zeigte eine Studie, dass sogar ein Unterschied zwischen direkter Patientenversorgung und mündlicher Beratung besteht (Davis et al. 2015). In der zugrunde liegenden Untersuchung wurde lediglich erhoben, dass ein Kontakt zu Palliativmedizinern bestand, aber nicht welcher Art. Zukünftige Studien sollten deshalb auch ein Augenmerk auf die genaue Form der palliativmedizinischen Kontakte legen. Der Verlauf der globalen Lebensqualität zeigte schließlich in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die leitliniengerecht onkologisch behandelt wurden und Patienten, die zusätzlich ab Diagnosestellung palliativmedizinisch versorgt wurden.

Im Sterbeprozess bzw. der Auseinandersetzung mit einer unheilbaren Erkrankung ist häufig zu sehen, dass sich Einstellung und Ansichten wandeln können, was eine veränderte Wahrnehmung und somit andere Maßstäbe bei der Beantwortung darstellen kann, besonders bei Fragen bezüglich der Lebensqualität (Westman et al. 2006). Darüber hinaus spielen im Verlauf einer chronischen bzw. schwerwiegenden Erkrankung auch Adaptions- und Copingprozesse eine große Rolle, unter anderem das sog. Phänomen des Response Shift (Sprangers und Schwartz 1999; Howard et al. 2011; Hamidou et al. 2011a). Dieses bezeichnet die Veränderung des Bewertungshintergrunds für ein persönlich bedeutsames Konzept. Der resultierende Effekt muss von der wirklichen Veränderung durch den Tumor und dessen Behandlung separiert werden (Sprangers und Schwartz 1999; Hamidou et al. 2011b; Aota et al. 2014). Studien zeigten, dass der Response Shift ein relevanter Einflussfaktor auf die Erhebung von Lebensqualität ist (Jelitte 2009; Friedrich et al. 2019; Ilie et al. 2019), auch für den in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Fragebogen EORTC QLQ-C30. Je stärker der Response Shift zwischen zwei Messungen ausfällt, desto weniger sind die Differenzwerte im Sinne einer wahren quantitativen Veränderung des untersuchten Konstrukts zu interpretieren. Neuere Studien besagen, dass der Einfluss des Response Shift eher gering ist. Unterschiede zwischen Messwerten lassen sich demnach vor allem durch Erinnerungsverzerrungen erklären (McPhail und Haines 2010). Nicht immer also lässt sich die Änderung der Prä-Post-Werte durch den Tumor und dessen Behandlung erklären. Dies sollte bei jeder Art von Lebensqualitätserhebung stets berücksichtigt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Persönlichkeitsstruktur (insbesondere Extraversion

und positive Affektivität, Neurotizismus und negative Affektivität, Selbstsicherheit und Selbstwirksamkeit) als wesentlicher Prädiktor für die Lebensqualität gilt. Jeder Mensch hat vermutlich seine individuelle Baseline, welche bei positiven wie negativen Ereignissen einen Ausschlag in die jeweilige Richtung nimmt, sich aber wieder auf der jeweiligen Baseline einpendelt (Headey und Wearing 1992; Herschbach 2002; Diener et al. 2018).

4.2 Verlauf der Funktionsskalen

Beim Verlauf der Funktionsskalen ergaben sich im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

Innerhalb einer Gruppe zeigten sich aber Unterschiede im Gesamtverlauf über 53 Wochen mit klinischer Relevanz. Eine moderate klinische Verschlechterung zeigt sich nach Osoba mit 10 bis 20 Punkten Differenz zwischen den erhobenen Werten, eine große klinische Verschlechterung mit über 20 Punkten Differenz (Osoba et al. 1998).

Während soziale und emotionale Funktion in beiden Gruppen allenfalls eine geringgradige klinische Verschlechterung zeigten (< 10 Punkte), zeigte sich in der physischen Funktion und in der Rollenfunktion eine moderate klinische Verschlechterung (10-20 Punkte). Bis auf die soziale Funktion und die Rollenfunktion bei den Palliativpatienten näherten sich die Funktionsskalen im Verlauf wieder an die Ausgangswerte an. Diese Ergebnisse decken sich weitestgehend mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen der Funktionsskalen bei diversen Tumorerkrankungen innerhalb eines bestimmten Zeitraums. So zeigten sich auch bei Patienten mit Ösophaguskarzinom, welche zwei Jahre überlebten, allenfalls moderate Unterschiede in den Funktionsskalen. Spätestens nach neun Monaten glichen sie sich den Anfangswerten wieder an (Blazeby et al. 2000). Ebenso glichen sich die Werte von Patienten mit (operiertem) Rektumkarzinom nach drei bis sechs Monaten wieder dem Ausgangswert an (Camilleri-Brennan und Steele 2001).

Das Ausbleiben dieses Effekts in der sozialen Funktion wurde bereits wissenschaftlich erörtert. Eine Untersuchung über Patientinnen mit Ovarialkarzinom beschreibt eine mit der Erkrankung und der Therapie verbundene soziale Isolierung, von welcher auch bei anderen schwerwiegenden Erkrankungen ausgegangen werden muss (Roland et al. 2013). Gründe hierfür können beabsichtigt oder ungewollt sein und sowohl aus dem Verhalten des Erkrankten selbst als auch

dem seines Umfelds resultieren. Selbst eine intensivisierte palliativmedizinische Begleitung vermag offensichtlich nicht, die soziale Funktion und die Rollenfunktion der Patienten zu verbessern, möglicherweise da diese beiden Funktionen stark von der individuellen Persönlichkeit des Patienten abhängen und zudem stark durch die soziale Umgebung des Erkrankten geprägt sind. Insbesondere die soziale Unterstützung wirkt sich positiv auf die Lebensqualität von Tumorpatienten aus (Helgeson 2003). Mittels „Stress Buffering Modell“ wird die Stabilisierung der körperlichen sowie geistigen Gesundheit in einer akuten Stresssituation durch soziale Unterstützung beschrieben (Cohen und Wills 1985). Diese besteht aus drei Säulen: emotionale, instrumentelle und informative Unterstützung. Während Familienangehörige und Freunde unter den emotionalen Aspekt fallen, zählen Ressourcen wie Geld, Zeit und Beschäftigung zum instrumentellen Aspekt. Die informative Unterstützung betrifft unter anderem Selbsthilfegruppen, Ärzte und Therapeuten, weshalb dieser Punkt mehr Aufmerksamkeit auch von Seiten der betreuenden Ärzte und Therapeuten erfordert (Cohen 1988).

Einzig die kognitive Funktion der Palliativgruppe wies in dieser Untersuchung (zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen) eine Verschlechterung mit großer klinischer Relevanz auf (> 20 Punkte). Im Verlauf glichen sich aber auch diese Werte wieder an. Explizit wurde die kognitive Funktion im Fragebogen über Konzentrations- und Merkfähigkeit abgefragt. Zu berücksichtigen gilt hier, dass beide Fähigkeiten im EORTC QLQ C30 nicht objektivierbar gemessen werden, sondern lediglich die subjektive Einschätzung des Patienten über diese Fähigkeiten erfragt wird. Darüber hinaus ist unklar, ob sich Patienten durch den palliativmedizinischen Einfluss ihrer unheilbaren Situation bewusster waren, was eine Depression begünstigen könnte. Auch wenn die emotionale Funktion in dieser Untersuchung nur eine geringe Verschlechterung zeigte, schließt das nicht das Vorhandensein einer Depression aus. In der Literatur ist die Auswirkung dieser Komorbidität auf die kognitiven Fähigkeiten beschrieben (Srisurapanont et al. 2018; Knight und Baune 2018), dies kann in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden. Auch gaben die Patienten der Palliativgruppe höhere Werte bei den Schmerzen an, welche bei Bronchialkarzinompatienten mit einer höheren Depressionsrate einhergehen (Aukst Margetić et al. 2013). Insgesamt ist davon auszugehen, dass mindestens jeder fünfte Patient mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom nach der Diagnose eine Depression entwickelt (Hopwood und Stephens 2000; Pirl et al. 2008). Es handelt sich hierbei um eine Anpassungsreaktion auf die Diagnose der Krebserkrankung, die die Betroffenen in den ersten Wochen nach Diagnosestellung besonders belastet und im Verlauf wieder abnimmt (Fritzsche K. 2003).

Die physische Funktion verschlechterte sich im Gesamtverlauf in beiden Gruppen innerhalb von 15 Wochen deutlich, stieg dann bis zur 36. Woche wieder in etwa auf das Ausgangsniveau. Sie steht in einem starken Zusammenhang mit den körperlichen Symptomen. Im untersuchten Kollektiv fällt die Abnahme der physischen Funktion bei gleichzeitiger Zunahme der Dyspnoe auf, was bereits vorbeschrieben ist (Hayen et al. 2013). Die abnehmende körperliche Verfassung bei Beginn von Chemotherapien, eine auch durch Appetitmangel bedingte Kachexie sowie die resultierende Abnahme der Kondition und die zunehmende Immobilität der Patienten können hierfür mit ursächlich sein.

4.3 Verlauf der Symptomskalen

Zur Einordnung des Symptomverlaufs in einen Kontext wird ebenso nach klinischer Relevanz klassifiziert (Osoba et al. 1998). Fatigue und Dyspnoe belasteten beide Gruppen im Wochenvergleich nach 24 Wochen am stärksten, zeigten aber keinen signifikanten Unterschied. In der Palliativgruppe verschlechterte sich die Dyspnoe moderat, in der Onkologiegruppe hingegen gering. Beide Gruppen verzeichneten eine moderate klinische Verschlechterung der Fatigue-symptomatik. Sowohl Erschöpfung als auch Dyspnoe sind als multikausales Geschehen zu verstehen. Sicherlich haben adjuvante Therapien eine Auswirkung auf diese beiden Symptome. Zudem ist insbesondere die Wahrnehmung der Dyspnoe nachweislich abhängig von begleitenden Ängsten und Depressionen (Scano et al. 2013). In der vorliegenden Untersuchung ergab sich kein Zusammenhang zwischen Dyspnoe und der emotionalen Funktion stellvertretend für Angst/Depressionen, kann aber nicht ausgeschlossen werden, da Depression als Komorbidität nicht erhoben wurde. Dies betrifft auch die moderate klinische Verschlechterung der Fatigue-symptomatik in beiden Gruppen. Trotz der möglichen Interaktionen bezüglich Depressionen und Fatigue ist diese als eigenständiges Syndrom zu sehen, bedingt durch ein komplexes Wechselspiel zwischen Erkrankung, Komorbiditäten, immunologischen Vorgängen und psychischen Verarbeitungsprozessen (Fritzsche 2003). Bezüglich der Fatigue kommt darüber hinaus auch eine Verschlechterung durch das mögliche Auftreten von Infektionen in Frage (Rao und Cohen 2004), welche nicht erhoben wurden, sowie durch Schlafstörungen und Appetitmangel (Malnutrition, Dehydrierung und Elektrolytentgleisungen). Wie den Werten in dieser Untersuchung

entnommen werden kann, zeigten die beiden letztgenannten Symptome eine Abnahme im Verlauf wie auch Fatigue, allerdings im Gegensatz zu dieser lediglich eine geringe klinische Veränderung gemäß der verwendeten Klassifikation (Osoba et al. 1998). Eine Korrelation zwischen Fatigue und Schmerzen konnte im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden, was im Kontrast zu den Ergebnissen anderer Studien mit Tumorpatienten steht (Fox und Lyon 2007; Radbruch et al. 2008; Mortimer et al. 2010). Folgende Risikofaktoren für die Ausprägung von Fatigue wurden benannt: Arzneimittelwirkungen, Anämie, Myopathie und das Auftreten von Begleiterkrankungen (Horneber et al. 2012). Bedingt durch die geringen Fallzahlen konnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht nach Alter, Geschlecht oder genauer Tumorentität getrennt betrachtet werden, was möglicherweise von Relevanz ist.

Geht es um die Auswirkung von Schmerz auf die krankheitsbezogene Lebensqualität, so haben viele Studien gezeigt, dass tumorassoziierte Schmerzen unterschätzt und unterbehandelt sind, was zum Teil auf eine falsche oder unvollständige Beurteilung während der Therapie zurückzuführen ist (Minello et al. 2019). Dabei wirken sich Schmerzen, insbesondere chronische Schmerzen, nachweislich sowohl auf physische als auch auf psychische Funktionen aus und korrelieren mit der empfundenen Lebensqualität der Patienten (Lin et al. 2020). Vergleicht man in der vorliegenden Untersuchung die Werte im Vergleich nach 24 Wochen, so zeigt sich, dass in der Palliativgruppe die Schmerzen stiegen und die emotionale Funktion sowie die globale Lebensqualität schlechter bewertet wurden. In der Onkologiegruppe hingegen sanken die Schmerzen, die emotionale Funktion hielt sich stabil und die globale Lebensqualität stieg sogar an. Dies lässt den Rückschluss zu, dass diese drei Aspekte in einem Zusammenhang stehen. Ob die Schmerzen die emotionale Stimmung drücken oder eine schlechtere emotionale Stimmung die Schmerzen betont, lässt sich in diesem Fall nicht unterscheiden, jedoch ist bekannt, dass das Zusammenspiel dieser beiden Faktoren die Lebensqualität beeinflusst. Dies zeigt sich auch in den aktuellen wissenschaftlichen Ergebnissen (Smith et al. 2018; Calderon et al. 2019; Khemiri et al. 2019). Eine weitere Auffälligkeit der zugrunde liegenden Studie ist die Differenz der angegebenen Schmerzen nach einem Zeitraum von 37-52 Wochen. Während die Palliativgruppe hier das Maximum der im Verlauf auftretenden Schmerzen angab, erreichten die Werte in der Onkologiegruppe ihr Minimum. Für diesen Trend findet sich keine Erklärung, zumal die zusätzliche Betreuung der Palliativmedizin mit dem Schwerpunkt der Schmerzlinderung ein anderes Ergebnis erwarten lässt. In Anlehnung daran zeigt sich die Notwendigkeit einer genaueren und sinnvollen Bewertung der Schmerzwahrnehmung und einer resultierenden effizienten sowie möglichst frühzeitigen Symptomkontrolle.

Die Symptome Appetitlosigkeit, Diarrhoe und Übelkeit/Erbrechen müssen in erster Linie unter dem Nebenwirkungsprofil der verabreichten Chemotherapeutika betrachtet werden. Die steigenden Werte für Diarrhoe im Verlauf können der steigenden Anzahl an verabreichten Chemotherapien geschuldet sein, aber auch durch begleitende antibiotische Therapien oder höhere Infektanfälligkeit während der Chemotherapien verursacht werden (Anand und Glatt 1993). In der vorliegenden Studie wurden eventuell verabreichte Antibiosen oder auftretende Infekte nicht erfasst. Dies könnte aber helfen, die Belastung der Patienten durch Diarrhoe (hier besonders in der onkologischen Standardversorgung) genauer zu hinterfragen und gegebenenfalls frühzeitig gegenzusteuern.

Unter Obstipation litten die Patienten beider Gruppen in der vorliegenden Untersuchung nach Ablauf eines halben Jahres am stärksten. Mögliche Ursache für die Zunahme dieser Beschwerden kann die Verwendung von Opioiden in der Schmerztherapie sein und zudem die zunehmende Immobilität der Patienten (Müller-Lissner 2019). Auftretende Übelkeit und Erbrechen können nicht nur durch die verabreichten Medikamente ausgelöst werden, sondern auch durch die emotionale Belastung entstehen und aufrechterhalten werden (Kim et al. 2008). Der Peak zeigte sich in der durchgeführten Studie ähnlich wie die Obstipation in beiden Gruppen nach etwa einem halben Jahr und nahm anschließend wieder ab. Leider lässt das Fehlen klinischer Daten keinen konkreten Rückschluss zu, möglicherweise wurden diese Symptome jedoch nach Auftreten thematisiert und medikamentös gelindert.

Emotionale Belastungen können darüber hinaus ursächlich für die angegebenen Schlafstörungen der Patienten sein. Diese können aber auch begünstigt werden durch Immobilität untertags mit unzureichender körperlicher Betätigung sowie die Gabe von Steroiden. Insomnie kann zu einer Verschlechterung von Müdigkeit und Lethargie bei Krebspatienten führen und ist ein Hauptrisikofaktor für Depressionen (Davis und Goforth 2014). Leider hat das Symptom Schlaflosigkeit trotz der hohen Inzidenz bei Tumorpatienten im Vergleich zu anderen Symptomen wenig Beachtung gefunden. Neben seiner Auswirkung auf die emotionale Situation der Erkrankten, können Schlafstörungen zudem eine Immunsuppression verstärken und möglicherweise den Krankheitsverlauf beeinflussen (O'Donnell 2004). Die Behandlung der Insomnie sollte multimodal sein. Neben Aufmerksamkeit auf Schlafhygiene stehen diverse psychotherapeutische Interventionen und die Einleitung einer medikamentösen antidepressiven Therapie sowie alternativer Therapieansätze. Der Übergang zwischen dem, was ein Onkologe oder ein

Palliativmediziner hier leisten kann und der Notwendigkeit eines Psychotherapeuten ist fließend. Die durchgeführte Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Insomnie beider Gruppen, aber eine steigende Tendenz der Beschwerden im Verlauf.

Wie bei allen Tumorerkrankungen kommt es auch bei Patienten mit Bronchialkarzinom zu einer erheblichen finanziellen Mehrbelastung (Timmons et al. 2013). Diese entsteht unter anderem durch den Ausfall der Beschäftigung (auch bei Erreichen des Rentenalters relevant), deutliche Mehraufwendungen durch Fahrtkosten, Unterbringung, alternative Begleittherapien und die erschwerte Versorgungssituation. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit der aktuellen Studienlage. Während die Patienten der onkologischen Regelversorgung im Wochenvergleich eine moderate klinische Verschlechterung angaben, empfanden die palliativ mitbetreuten Patienten sogar eine große klinische Verschlechterung. Grund für diesen Unterschied könnte eine unterschiedliche Herangehensweise der Onkologen und Palliativmediziner sein. So könnte es sein, dass Onkologen den Patienten eher zu einer zeitnahen Resozialisierung und Normalisierung des Alltags raten, während Palliativmediziner den Fokus eher auf das Genießen und Nutzen der verbleibenden Lebenszeit legen. Dies wiederum könnte dazu führen, dass onkologische Patienten eher wieder eine Beschäftigung aufnehmen, während palliative Patienten weder Zeit noch Geld scheuen, ihre Lebenswünsche zu erfüllen. Zur individuellen finanziellen Situation der Patienten wurden in der vorliegenden Studie keine Angaben gemacht, ebenso wenig zur Einkommenssituation. Die von beiden Gruppen gemachten Angaben zur finanziellen Situation und die gar große finanzielle Belastung der Palliativgruppe machen deutlich, dass eine qualitative Befragung von Ärzten und Erkrankten hier sinnvoll ist, um dieses Problem genauer zu identifizieren und behandeln zu können.

4.4 Limitationen

Die folgende Zusammenfassung soll die Limitationen der durchgeführten Studie abschließend darlegen, welche die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken und in ähnlichen Studien eine genaue Beachtung erfordern.

Kleine Patientenzahlen können bei statistischen Erhebungen zu einer Verzerrung führen, da der Zufall stärker ins Gewicht fällt. Die im Verlauf sinkenden Fallzahlen und kleiner werdenden Patientenkollektive erschweren den Direktvergleich zwischen beiden Gruppen. Es wird empfohlen, eine weitere Untersuchung auf Basis einer höheren Fallzahl durchzuführen, um statistisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen genauer auszuarbeiten.

Das Erheben weiterer klinischer Daten während der Behandlung der Patienten in den jeweiligen Regimen könnte die Aussagekraft über den Einfluss der therapeutischen Konzepte auf Lebensqualität und Langzeitüberleben gegebenenfalls verbessern. So könnten Informationen über erfolgte Interventionen, wie Ergebnisse aus Gesprächen, ergänzende Medikation oder zusätzliche Therapien helfen, die beiden Gruppen deutlicher voneinander zu unterscheiden. Das Fehlen dieser Notizen in der vorliegenden Studie erschwert es, mögliche Vorteile einer frühzeitigen palliativmedizinischen Versorgung im Vergleich zu einer leitliniengerechten onkologischen Versorgung auszuarbeiten.

Darüber hinaus ist es essenziell, auch bei schwerkranken Patienten die vorher festgelegte Zeiträume zur Datenerhebung einzuhalten oder gegebenenfalls im Vorfeld an eine reale Versorgungssituation anzupassen. In dieser Untersuchung mussten die Zeitintervalle nachträglich korrigiert werden, um bei der geringen Fallzahl einen direkten Vergleich durchführen zu können. Dies führte zu zahlreichen Drop-outs, die wiederum zur Folge hatten, dass sich die Kollektive veränderten und von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt verringerten. So waren zeitliche Vergleiche zwischen den Gruppen eingeschränkt interpretierbar, da es sich jedes Mal um ein verändertes Patientenkollektiv handelte.

4.5 Methodische Überlegungen

4.5.1 Patientenkollektiv

Bedingt durch die Fallzahl zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie Tendenzen, bei deren Interpretation Vorsicht geboten ist. Eine fundierte Studie mit schwerstkranken und sterbenden Patienten durchzuführen, bringt enorme methodische Schwierigkeiten mit sich. Dies liegt ei-

nerseits, wie im Methodenteil dieser Arbeit bereits angesprochen, an der gesundheitlichen Situation der Patienten. Während die aktuelle Leitlinie einer kurativen Therapie bei NSCLC sich an genaue Zeitintervalle hält, steht dies bei einer palliativen Chemotherapie bedingt durch mehrere Faktoren nicht im Fokus. Im Wesentlichen geht es, insbesondere bei schwer oder unheilbar erkrankten Patienten, um die Verbesserung der Symptomatik und weitestgehende Erhaltung der Lebensqualität. Dies bedeutet auf die vorliegende Untersuchung bezogen, dass die Zeitpunkte der Erhebung bedauerlicherweise sehr häufig nicht eingehalten werden konnten. Patienten suchten bei akuter Verschlechterung die Notfallambulanz auf oder sagten Termine ab, was die vorgegebenen Zeitpunkte zur Lebensqualitätserhebung verschob oder schlicht nicht möglich machte. Chemotherapiezyklen wurde wegen Verschlechterung des Allgemeinzustands oder auf individuellen Patientenwunsch abgebrochen oder verschoben, was sich verbunden mit den Terminen ebenso deutlich auf die einstig geplanten Erhebungszeitpunkte auswirkte. Ebenso muss bei einer deutlich verkürzten Lebenszeit mit einem hohen Anteil an versterbenden Patienten innerhalb des Kollektivs sowie frühzeitig im Studienverlauf gerechnet werden. Eine Rekrutierung von ausreichend Studienteilnehmern einer Studie im realen Versorgungsbereich innerhalb der Palliativmedizin ist somit erschwert. Andererseits darf nicht außer Acht gelassen werden, dass verständlicherweise bei unheilbar Kranken und Patienten, die sich akut und häufig unerwartet mit der Schwere ihrer Erkrankung auseinandersetzen müssen, gegebenenfalls eine mangelnde Motivation besteht Fragebögen auszufüllen. Zumal gerade Fragen zur Lebensqualität in einer palliativen Situation eine psychische Belastung darstellen können und die dadurch verbundene Konfrontation mit der eigenen Lebensqualität auch Anlass für Hoffnungslosigkeit und depressive Verstimmungen sein kann, was möglicherweise die Lebensqualität beeinflusst. Nicht zuletzt ist bei bis zu 30% der Studienteilnehmer in einer palliativen Situation mit einer nicht unerheblichen kognitiven Beeinträchtigung im zeitlichen Verlauf zu rechnen, was wiederum eine besondere Herausforderung für die Teilnahme an einer Studie und deren Umsetzung darstellt (Klinkhammer 2014). Dennoch ist es trotz widriger Studienbedingungen wie geringer Fallzahlen, geringer Motivation und kognitiver Einschränkungen der Studienteilnehmer unerlässlich, klinische Forschung zu betreiben, da dies andernfalls einen Verzicht auf Erkennung, Behandlung und Fortschritt der zugrundeliegenden Erkrankungen bedeuten würde (Zentrale Ethikkommission 1997).

4.5.2 EORTC QLQ C30

Mehrere multizentrische Studien beschreiben den hier verwendeten EORTC QLQ C30 als zuverlässiges Messinstrument zur Lebensqualitätserhebung. Im Schnitt benötigten Patienten 11 Minuten zum Ausfüllen und kaum Hilfestellungen (Aaronson et al. 1993). In der vorliegenden Studie benötigten die Patienten keine Hilfestellung beim Bearbeiten der tabletbasierten Fragebögen. Der Fragebogen selbst ist somit ein einfaches Instrument, Lebensqualität zu erheben.

Der EORTC QLQ C30 vermag nicht zwischen Lebensqualität und krankheitsbezogener Lebensqualität zu differenzieren. Dies kann zur Folge haben, dass die Krankheit betreffende Faktoren überbewertet werden, während nicht-medizinische Phänomene untergehen. Darüber hinaus werden die Ergebnisse dieses Fragebogens ungewichtet summiert. Es besteht keine Möglichkeit, den Schwerpunkt auf Bereiche zu legen, welche für den jeweiligen ausfüllenden Patienten von größerer Bedeutung sind bzw. einen besonderen Einfluss auf dessen individuelle Lebensqualität haben. Der Mehrwert einer Gewichtung bei der Erhebung von Lebensqualität wurde bereits beschrieben (O'Boyle et al. 1992; Gunnars et al. 2001). Nach ausführlicher Recherche über Einflussfaktoren auf die Lebensqualität fehlen wesentliche Items, welche sich ebenso auf die (krankheitsbezogene) Lebensqualität auswirken wie unter anderem Religion, Bildungsstand, Einkommen, Familienstand oder Lebenseinstellung. Auch der Einfluss der Persönlichkeit auf die empfundene Lebensqualität wird bei besagtem Fragebogen außer Acht gelassen, wobei die Persönlichkeitsstruktur als sehr starker Prädiktor für Lebensqualität, auch im Verlauf gilt (Diener 1984; Diener et al. 2001; Bieda et al. 2017). Die Erhebung der subjektiven Lebensqualität lässt keine Rückschlüsse über den objektiven Zustand zu, welcher ärztlich mittels Anamnese oder klinischer Befunde erhoben wird. Die Bewertung der Lebensqualität von Arzt und Patient stimmt nachweislich häufig nicht überein (Koller et al. 1996; Sneeuw et al. 2002; Groenvold et al. 2007; Klinkhammer-Schalke et al. 2008a). Es lässt sich stets nur ein Aspekt der Lebensqualität abfragen. Derzeit ist es nicht möglich, Lebensqualität als Ganzes zu erfassen. Die Interpretation der Lebensqualität ist und bleibt schwierig (Herschbach 2002).

Ein Lebensqualitätsprofil ist kein Ersatz, sondern Ausgangspunkt für eine Patienten-Arzt-Interaktion (Symonds et al. 2002; Detmar et al. 2002; Koller und Lorenz 2002; Klinkhammer-Schalke et al. 2012). Und hierin liegt eine wesentliche Voraussetzung für eine genauere Erforschung der Bedürfnisse und somit bessere Begleitung schwerstkranker Patienten.

5 SCHLUSSFOLGERUNG

In der vorliegenden Studie wurde die Lebensqualität von Patienten mit einem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Stadium IV analysiert. Hierzu wurden die erhobenen Daten von Patienten, welche leitliniengerecht onkologisch behandelt wurden, mit den Daten von Patienten, welche ab Zeitpunkt der Diagnosestellung zusätzlich palliativmedizinisch mitbetreut wurden, verglichen. Der Vergleich der globalen Lebensqualität zeigte keinen signifikanten Unterschied. Hier zeigte sich im Vergleich innerhalb von 36 Wochen ein v-förmiger Verlauf. So sank die globale Lebensqualität erst in beiden Gruppen, um sich dann nach 36 Wochen wieder dem Ausgangsniveau anzunähern. Laut Studienlage hat die frühe palliativmedizinische Begleitung einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität, der hier aber nicht gezeigt werden konnte.

Alle weiteren ausgewerteten Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und Symptomskalen (Fatigue, Dyspnoe, Übelkeit, Insomnie, Appetitverlust, Diarrhoe, Obstipation und finanzielle Situation) verhielten sich in beiden Gruppen ähnlich und wiesen keine signifikanten Unterschiede im Verlauf auf. Die genauen Interventionen durch Palliativmediziner wurden in dieser Arbeit nicht erfasst, dies müsste in einer weiteren Arbeit erhoben werden.

Für zukünftige Studien wird neben der Verwendung eines tumorspezifischen Fragebogenmoduls des EORTC QLQ-C30 das Hinzuziehen einer größeren Studienpopulation empfohlen, sowie besondere Aufmerksamkeit auf Depressionen und Fatigue als Komorbidität. Ob diese nicht nur einen möglichen, großen Verzerrfaktor darstellen, sondern auch einen wesentlichen Teil der subjektiv empfundenen Lebensqualität ausmachen, muss in weiteren Studien nachgegangen werden.

Die Etablierung der Lebensqualitätserhebung mittels Fragebogen ersetzt nicht die Erhebung einer ausführlichen Anamnese, ist aber ein simples Mittel, die individuellen Probleme der Patienten während der Therapie zu diagnostizieren. Gemäß aktuellem Forschungsstand kann der routinemäßige Einsatz des EORTC QLQ-C30 und seiner krankheitsspezifischen Module helfen, die Therapie im klinischen Alltag zu verbessern und damit die Lebensqualität der Patienten zu steigern bzw. zu erhalten.

Wissenschaftliches Arbeiten im Bereich Palliativmedizin sowie mit Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und vor den Hintergrund der letzten Lebensphase birgt außerordentliche Her-

ausforderungen, auch für die Patienten. Die daraus erworbenen Erkenntnisse bezüglich der Lebensqualität von schwerstkranken und sterbenden Patienten helfen Ärzten und Therapeuten, auf individuelle Bedürfnisse einzugehen und gezielt zur Erhaltung der subjektiven Lebensqualität zu intervenieren. Bestenfalls erfolgt die Hinzuziehung der Palliativmedizin sowie der psychoonkologischen Unterstützung standardmäßig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und unterstützt bis hin zur Trauerphase der Angehörigen.

6 ANHANG

6.1 Ethikvotum



Universität Regensburg

FAKULTÄT
MEDIZIN

Ethikkommission

Ethikkommission · Universitätsklinikum · D-93042 Regensburg

Krankenhaus Barmherzige Brüder
Klinik für Onkologie und Hämatologie
Herrn Prof. Dr. Jan Braess
Prüfeninger Str. 86
93049 Regensburg

Prof. Dr. Christian Stroszczyński, Vorsitzender

Rechtsanwalt Jan von Hassel, Geschäftsführer

Geschäftsstelle:

Telefon +49 941 944-5380

Telefax +49 941 944-5388

Postanschrift:

Universitätsklinikum

Frankenstraße 11

D-93053 Regensburg

ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de

<http://ethikkommission.uni-regensburg.de>

Unser Zeichen: **15-101-0004**

11.03.2015

Votum der Ethikkommission für das

Forschungsvorhaben Systematische Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) im Stadium IV mit Analyse möglicher Einflussfaktoren (LQ-Lunge) - eine deskriptive Studie
Antragsteller: Prof. Dr. Jan Braess, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Klinik für Onkologie und Hämatologie, Regensburg
Prüfstelle: Krankenhaus Barmherzige Brüder Klinik für Onkologie und Hämatologie, Prüfeninger Str. 86, 93049 Regensburg

Die Ethikkommission an der Universität Regensburg erteilt eine zustimmende Bewertung für die Durchführung der o.g. klinischen Prüfung.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg hat in Ihrer Sitzung am 11.03.2015 über das o.g. Vorhaben auf Grundlage der im Anhang aufgeführten Unterlagen beraten. Es ergeben sich daraus keine berufsethischen oder rechtlichen Einwände gegen die vorgelegte Studie.

Es wird auf folgendes grundsätzlich und allgemein hingewiesen:

1. Unabhängig vom Beratungsergebnis verbleibt die ärztliche und juristische Verantwortung beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.
2. Die Auflagen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung von Somerset West / Südafrika 1996 hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte

biomedizinischer Forschung am Menschen sind **strikt** zu beachten.

3. Alle Änderungen oder Erweiterungen in Protokoll sowie der Patienteninformation und -einwilligung sind schriftlich der Ethikkommission mitzuteilen. Die Korrekturen sind in der jeweils überarbeiteten Version deutlich kenntlich zu machen.
4. Die Ethikkommission erwartet, dass ihr alle schwerwiegenden oder unerwarteten
* unerwünschten Ereignisse (u.a. alle Todesfälle), die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können, unverzüglich schriftlich mitgeteilt werden. Dieses sollte in Verbindung mit einer Stellungnahme des Antragstellers geschehen, ob aus seiner Sicht die Nutzen-Risiko-Relation des Vorhabens verändert ist.
5. Der Ethikkommission muss der Abbruch oder Abschluss einer Studie mitgeteilt werden. Eine Publikation bzw. der Abschlussbericht der Studie sollte zum gegebenen Zeitpunkt nachgereicht werden. Bei Langzeitstudien bittet die Kommission 12 Monate nach Studienbeginn um Übersendung eines Zwischenberichtes.
6. Jeder Wechsel im Prüfpersonal ist der Ethikkommission unverzüglich und wenn möglich rechtzeitig im Voraus mitzutellen. Verlässt ein Antragsteller den Zuständigkeitsbereich dieser Ethikkommission, so stellt dies stets eine bewertungspflichtige Änderung des Forschungsvorhabens dar, für die die Ethikkommission rechtzeitig und im Voraus ins Benehmen zu setzen ist. Dasselbe gilt für wesentliche Änderungen an der Prüfstelle.
7. Studienunterlagen sind jederzeit sorgfältig aufzubewahren.
8. Die Ethikkommission bestätigt die Bearbeitung gemäß der ICH/GCP-Richtlinien.
9. Falls kein gesetzlicher Kostenbefreiungstatbestand greift, wird ein gesonderter Kostenbescheid für die Gebühren und Auslagen der Ethikkommission ergehen.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. Christian Stroszczyński
Vorsitzender der Ethikkommission

* RS Dr. von Kessel (26/03/15) /:
von Ereignissen in unmittelbaren
Studienfeld herausb. z.B. NW
Chemo oder Kontrastmittel-ab Todesskylt
sind nicht zu melden.

Anlagen:

Liste der eingereichten Unterlagen (Anlage 1)

Mitglieder der Ethikkommission, die an der Entscheidung mitgewirkt haben (Anlage 2)

Eingereichte Unterlagen zum Forschungsvorhaben:

Protokoll/Prüfplan	Eingangsdatum 27.02.2015
Gegenstand der klinischen Prüfung/des Forschungsvorhabens/der Ziele	Eingangsdatum 27.02.2015
Angaben über bisherige Erkenntnisse zur Studie aus Untersuchungen am Menschen	Eingangsdatum 27.02.2015
Informationen zur bisherigen Dokumentation sowie zu erwartenden Nebenwirkungen, Risiken aller Art der Komplikationen	Eingangsdatum 27.02.2015
Angaben zum Nutzen für die Heilkunde bzw. wissenschaftlicher Erkenntniswert	Eingangsdatum 27.02.2015
Angaben zu Anzahl, Alter und Geschlecht der Versuchspersonen	Eingangsdatum 27.02.2015
Informationen zum Einschluss und Ausschlusskriterien für die Aufnahme von Probanden	Eingangsdatum 27.02.2015
Patienten-/Probanden-Aufklärungsdokument	Eingangsdatum 27.02.2015
Patienten-/Probanden-Einwilligungsdokument	Eingangsdatum 27.02.2015
Beschreibung der vorgesehenen Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der medizinischen Praxis üblichen Untersuchungen	Eingangsdatum 27.02.2015
Literaturverzeichnis	Eingangsdatum 27.02.2015
Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes	Eingangsdatum 27.02.2015
Angaben zur Methodik der Erfassung und Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten (Anonymisierung oder Pseudonymisierung)	Eingangsdatum 27.02.2015
Lebenslauf, Prof. Dr. Jan Braess	Eingangsdatum 27.02.2015
Publikationsliste, Prof. Dr. Jan Braess	Eingangsdatum 27.02.2015
Einwilligung des Leiters der Klinik/der Abteilung/des Instituts Klinik für Onkologie und Hämatologie, Regensburg	Eingangsdatum 27.02.2015

An dieser Entscheidung der Ethikkommission in Ihrer Sitzung vom 11.03.2015 haben mitgewirkt:

Prof. Dr. Christian Stroszczyński Universitätsklinikum Regensburg Institut für
Röntgendiagnostik

Bernhard Tarras Universitätsklinikum Regensburg Wirtschaftsabteilung K II/2

Dr. Joachim Hahn Universitätsklinikum Regensburg Innere Medizin 3

Prof. Dr. I. Heid

Dr. Wolfhard Meindl

Herr Werner Stelzl

Prof. Dr. Ralph Witzgall

6.2 Studienprotokoll

Systematische Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) im Stadium IV mit Analyse möglicher Einflußfaktoren – LQ-Lunge

Patricia Lindberg, Roland Braun, Monika Wagner, Jan Kurz, Bernhard Heilmeier, Elisabeth Albrecht, Michael Koller, Monika Klinkhammer-Schalke, Jan Braess

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Ausgehend von einem integrierten Outcome-Modell, das medizinische Parameter, Lebensqualität (LQ) und klinische Relevanz beinhaltet, wird in einem Modellprojekt am Krankenhaus Barmherzige Brüder in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Regensburg die LQ-Diagnostik in die Therapie von Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einbezogen und prospektiv hinsichtlich ihres Verlaufs und hinsichtlich möglicher Einflußfaktoren analysiert.

Methoden: Die Studie baut auf den Rahmenbedingungen des Tumorzentrums Regensburg auf (Telemedizin, Projektgruppen, Qualitätszirkel). Basis der Therapie ist die bestehende Leitlinie zum Bronchialkarzinom einschließlich ausgewählter Therapieoptionen zur Erhöhung der LQ (Schmerztherapie, Physiotherapie, Lymphdrainage, Psychotherapie, soziale Beratung und Rehabilitation, Ernährung und Sport). Es handelt sich um eine prospektive Erhebung der LQ über den gesamten individuellen Verlauf der Erkrankung. Eingeschlossen werden neuerkrankte Patienten mit einem NSCLC im Stadium IV (d.h. auch Patienten mit initial lokalisierter und „kurativ“ angegangener Erkrankung können bei Erstmanifestation des Stadiums IV in die Studie eingeschlossen werden). LQ-Messungen erfolgen bei allen Patienten mittels des EORTC QLQ- C30 plus XXX zu festgelegten Zeitpunkten im Rahmen des gesamten individuellen Krankheitsverlaufes – hierbei ist aktuell von einer durchschnittlichen Überlebenszeit von ca. 12 Monaten auszugehen.

Es ist geplant, die Studie über einen Zeitraum von zwei Jahren Onkologischen Zentrum des Krankenhauses Barmherzige Brüder durchzuführen. Nach bisherigen Erfahrungswerten werden hier pro Jahr ca. 80 bis 100 neue Patienten mit einem NSCLC im Stadium IV betreut. Bei einer konservativen Schätzung, dass jeder zweite Patient für die Teilnahme an einer solchen Studie einwilligt, werden ca. 100 Patienten in diesem Zeitraum rekrutiert werden. Hierdurch werden die Deskription typischer und durchschnittlicher Verläufe sowie die Analyse möglicher Einflußfaktoren möglich.

Schlussfolgerungen: Es handelt sich hierbei um eine Studie, die LQ-Diagnostik bei Patienten mit SCLC im Stadium IV in einer realen Versorgungssituation mittels einer prospektiven Studie einsetzt und damit die Deskription typischer und durchschnittlicher Verläufe sowie die Analyse möglicher Einflußfaktoren ermöglicht.

Sachwörter: Lebensqualität (Diagnose und Therapie) – Studienprotokoll – prospektive klinische Studie – Bronchialkarzinom

2. Hintergrund:

Fragebögen zur Lebensqualität (LQ) (1) sind ursprünglich mit dem Anspruch entwickelt worden, den Endpunkt LQ in klinischen Studien zu messen. In neuerer Zeit wird überlegt, diese Fragebögen auch als Diagnostik-Instrumente zu verwenden, um Defizite in der Lebensqualität

zu erkennen und Patienten einer geeigneten Therapie zuführen zu können.

Die erste Schwierigkeit ergibt sich bereits aus der WHO-Definition des Begriffs Lebensqualität, die eine gesellschaftspolitisch geprägte Ideologie widerspiegelt und keinesfalls praxisrelevant ist [2]. In einer Reihe konzeptueller und empirischer Arbeiten haben

wir in den letzten Jahren versucht, die Brücke von der Konzeptualisierung über die Messung zur Anwendung der LQ zu schlagen [3–5]. Die Grundgedanken lassen sich in 4 Prämissen zusammenfassen:

2.1. Krankheitsbezogene LQ

In der Medizin hat man es mit Patienten zu tun, die leiden und als „krank“ (gemäß Diagnose) eingestuft werden. Ärztliches Tun ist darauf ausgerichtet, Wege aus der Krankheit zu finden. Daher ist es sinnvoll, von krankheitsbezogener LQ zu sprechen. Diese Sichtweise hat wichtige Konsequenzen für die Diagnostik: in der klinischen Praxis muss die Messung der LQ immer auch von der Erhebung des medizinischen Befundes begleitet werden.

2.2. Verständliche Aufbereitung des LQ-Befundes

Mediziner sind dank ihrer Ausbildung und ihres Arbeitsalltags visuell orientierte Personen. Dies ist bei der Darstellung von LQ-Befunden zu berücksichtigen und wird durch ein LQ-Profil erreicht. Zehn Bereiche der LQ sind vertikal angeordnet, und die Skalierung reicht von 0 (= sehr schlecht) bis 100 (= sehr gut). Mit einem Blick lassen sich die kritischen LQ-Bereiche erkennen.

3. Methodik

3.1. Hypothese der Studie

Der Studie liegt folgende Hypothese zu Grunde: Lebensqualität bei Patienten mit NSCLC im Stadium IV kann prospektiv und systematisch mittels eines Tablet-PC basierten Erhebungsbogen erfasst und ausgewertet werden. Zusammen mit parallel erhobenen klinischen Daten und Daten zur medizinischen Versorgung können mögliche Einflüsse auf die LQ analysiert werden. Diese Daten sollen die Basis für eine zukünftige interventionelle Studie zur LQ Diagnostik in Analogie zu der erfolgreichen Studie des TUZ Regensburg beim Mammakarzinom [XXX] bilden.

3.2. Design

Bei der geplanten Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte klinische Studie mit einer Testgruppe.

3.3. Besondere Rahmenbedingungen für die Durchführung der Studie und die Behandlung der Studienpatienten:

Das Tumorzentrum Regensburg

Das Tumorzentrum Regensburg stellt die notwendige Infrastruktur für diese Studie bereit [8, 14]. Behandlungsgrundlage ist die aktuelle, interdisziplinäre S3-Leitlinie zum Mammakarzinom [6]. Diese Leitlinie sieht eine stadienabhängige Behandlung vor, die je nach Tumorgöße und -ausbreitung eine Kombination der Verfahren Operation, Strahlentherapie und systemische Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie) umfasst. In dieser Leitlinie wird die Wiederherstellung und Erhaltung der Lebensqualität als wichtiges Ziel der Therapie thematisiert.

In der randomisierten Studie werden die verschiedenen Teilaufgaben hinsichtlich LQ-Messung, LQ-Befundung und Durchführung/Veranlassung der Therapien an verschiedene Gruppen von Personen (koordinierende Ärzte, LQ-Kliniker, Studienzentrale LQ) verteilt und in einem klinischen Pfad festgeschrieben, der die Umsetzung der S3-Leitlinie vorsieht.

3.4. Studienpopulation sowie Einschluss-/Ausschlusskriterien:

Bei der Studienpopulation handelt es sich um alle Patienten mit einem neu diagnostizierten NSCLC im Stadium IV (d.h. auch Patienten mit initial lokalisierter und „kurativ“ angegangener Erkrankung können bei Erstmanifestation des Stadiums IV in die Studie eingeschlossen werden). Prinzipiell findet die Studie am Onkologischen Zentrum des Krankenhauses Barmherzige Brüder in Regensburg statt, wobei eine zukünftige Ausweitung des Projekts auf andere Institutionen im Zuständigkeitsbereich des TUZ Regensburg möglich ist.

Einschlußkriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Einwilligungsfähiger Patient
- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Fähigkeit einen Fragebogen auszufüllen
- Klinische Versorgung im Zuständigkeitsbereich des TUZ Regensburg

Ausschlußkriterien:

- Alter $<$ 18 Jahre
- Schwangerschaft
- Explizit irrelevant für den Einschluß sind das Allgemeinbefinden sowie die geplante onkologische Therapie (incl. BSC – best supportive care)

3.5. LQ-Profil

3.5.1. Art des LQ Profils:

Es werden die Daten des EORTC QLQ c30 Bogens als dem am besten etablierten Erhebungsbogen für die LQ von Patienten erhoben. Das hieraus ermittelte LQ-Profil wurde erstmals im Rahmen der Tumornachsorge am Klinikum der Philipps-Universität Marburg erstellt [3, 4, 15]. Für diese Studie wurde eine Tablet-PC basierte Erfassung des EORTC QLQ c30 etabliert mit der eine automatisierte Darstellung dieser Daten in der dargestellten graphischen Form ermöglicht wird.

Abb. 1. LQ-Profil

3.5.2. Zeitpunkte der LQ Erhebung:

Die Lebensqualität wird mit Hilfe des EORTC QLQ C30 plus XXX [17] zu folgenden Zeitpunkten erfasst: Bei Diagnosestellung vor/bei Einleitung der onkologischen Therapie (üblicherweise palliative Chemotherapie), nach Abschluß von 50% der geplanten Erstlinientherapie (d.h. nach 3 Zyklen palliativer Chemotherapie), nach Abschluß der Erstlinientherapie (d.h. nach üblicherweise 6 Zyklen palliativer Chemotherapie). Im Anschluß daran alle 3 Monate. Wird eine Zweitlinientherapie (Drittlinientherapie etc.) eingeleitet, erfolgen Kontrollen wie oben für die Erstlinientherapie beschrieben. Da die bei NSCLC üblichen palliativen Chemotherapieregime häufig im Abstand von 3 Wochen appliziert werden, ergeben sich daraus die folgenden orientierenden Zeitangaben für die LQ Erhebungen:

1. Erhebung - vor Therapiebeginn - Woche 0
2. Erhebung - nach Zyklus 3 - Woche 9 – 12
3. Erhebung - nach Zyklus 6 - Woche 18 – 20
4. Erhebung - 3 Monate später - Woche 30 – 32
5. Erhebung - 6 Monate später - Woche 42 – 44
6. Erhebung - 9 Monate später - Woche 54 – 56

usw.

Insbesondere wenn Patienten mit einer kontinuierlichen oralen Therapie (z.B. Erlotinib) oder gar nicht onkologisch kausal behandelt werden und daher keine 3-Wochen Rhythmik der konventionellen Chemotherapie vorliegt, sollen diese oben angegebenen Zeitpunkte herangezogen werden.

3.5.3. Prozessparameter der LQ-Diagnostik

Es wird durch Rücksprache mit den Studienärzten sowie Studiendokumentaren überprüft, ob die Durchführung der LQ Diagnostik in der Tablet-PC gestützten Form durchführbar ist. Hierbei wird der Anteil der durchgeführten Erhebungen an den theoretisch gemäß Studienprotokoll indizierten LQ Erhebungen erfasst.

3.5.4. Verwendung der LQ Analysen

Ziel der Studie ist die Prüfung der Machbarkeit einer systematischen LQ Erhebung bei NSCLC Patienten im Stadium IV sowie die Deskription der bei Diagnosestellung

vorherrschenden bzw im Verlauf neu auftretenden LQ Defizite unter den Bedingungen der klinischen Standardversorgung (real world data).

3.6. Therapie- und Tumordokumentation

Darüber hinaus werden routinemäßig alle Daten zur Therapie und zur Tumordokumentation nach den Standards des Tumorzentrums Regensburg erhoben. Insbesondere werden die Art der Therapie, das Ansprechen auf die Therapie, das Auftreten eines Rezidivs sowie der letzte Beobachtungszeitpunkt bzw der Tod registriert. Über diese durch das TUZ Regensburg routinemäßig erfassten Parameter hinaus erfolgt am Krankenhaus Barmherzige Brüder noch die Erhebung des Karnofsky Performance Status sowie eine Quantifizierung der palliativmedizinischen Kontakte (Konsile) während des Krankheitsverlaufes.

4. Endpunkte der Studie

Die folgenden Parameter werden Endpunkte definiert. Es erfolgt eine deskriptive Auswertung:

4.1. Prozessqualität

- Anteil der in die Studie aufgenommenen Patienten bezogen auf die Gesamtzahl der im Studienzeitraum neu diagnostizierten NSCLC Patienten im Stadium IV (Primärfälle nach der Definition der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) für Onkologische Zentren).
- Anteil der real durchgeführten LQ Erhebungen bezogen auf die theoretisch geplante Anzahl an Untersuchungen wie oben angegeben.
- Qualitative Rückmeldung der Studienärzte sowie Studiendokumentare zur Durchführbarkeit der Tablet-PC basierten Erhebung der LQ und Einholung von etwaigen Verbesserungsvorschlägen für zukünftige Projekte.

4.2. Klinische Ergebnisse

- Anzahl von LQ-Einbrüchen während des Krankheitsverlaufes eines Patienten (ca. 12 Monate)
- Spezielle Einbrüche in Einzeldimensionen (s. LQ-Profil)

5. Studienmonitoring

Gegenwärtig gibt es weder Hinweise noch gesicherte Erkenntnisse, dass Patienten durch die Diagnose und Behandlung von Defiziten der Lebensqualität Schaden nehmen können.

Dennoch sind derartige negative Folgen vorstellbar, beispielsweise

Medikamentenunverträglichkeit (Antidepressiva), übertriebene Auseinandersetzung mit Fragen der Schuld und Krankheitsursachen (im Rahmen der Psychotherapie) oder muskuläre Verspannungen im Rahmen von Sport oder Physiotherapie.

Deshalb wird der koordinierende Arzt jeweils 1 Monat nach Zusendung der Interventionsempfehlung gefragt, ob er negative Folgen nach Durchlaufen des klinischen Pfades beobachtet hat. Schwerwiegende Folgen wie Tod oder Klinikeinweisung der Patientin werden von der Studienleitung analysiert und der Ethikkommission sowie den externen Gutachtern mitgeteilt. Ein etwaiger Beschluss zum Abbruch der Studie erfolgt durch die Studienleitung und die externe Gutachtergruppe.

Erwartete Ergebnisse: Effekt, Fallzahlkalkulation, Rekrutierungszeit und Auswertungsstrategie

Erwarteter Effekt und Fallzahlkalkulation

Es wird ein Ergebnismuster (pattern) erwartet, das die Testgruppe in vielen Aspekten gegenüber der Kontrollgruppe im Vorteil sieht. Vorteile werden erwartet hinsichtlich der Lebensqualität, der Gesamtzufriedenheit mit dem Verlauf der medizinischen Behandlung, der Einschätzung, die richtige Therapie bekommen zu haben sowie Prozessparametern der LQTherapie

(durchgeführte Therapien in Abhängigkeit von Problembereichen).

Grundlage der Fallzahlkalkulation ist die Überlegung, dass bei Studienende die Testgruppe im Mittel einen kritischen LQ-Bereich aufweist ($M = 1$, $SD = 2$), während dies bei der Kontrollgruppe zwei sind ($M = 2$, $SD = 2$). Diese Prognose erscheint aufgrund der Feldstudie Marburg-Biedenkopf und aufgrund der Ergebnisse der Implementierungsphase plausibel. Der zweiseitige alpha-Fehler wird auf 5% und der beta-Fehler auf 10% begrenzt. Man benötigt unter diesen Voraussetzungen mindestens 85 Patienten pro Gruppe (Programm GraphPad) [18]). Die angestrebte Fallzahl wird auf $N = 200$ Patientinnen festgelegt, um drop outs zu kompensieren.

6. Rekrutierungszeit

In den Jahren 2012 und 2013 wurden im Onkologischen Zentrum des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Regensburg einmal XXX und XXX Patienten mit einem NSCLC im Stadium IV erstdiagnostiziert und im weiteren betreut. Unter der Vorstellung, dass die Erkrankungshäufigkeit in dem Studienzeitraum 2004 bis 2006 konstant bleibt, und dass ca. 50% der neu erkrankten Patienten in die Studie einwilligen, rechnen wir damit, dass in dem geplanten Rekrutierungszeitraum von zwei Jahren ca. 100 Patienten in die Studie eingeschlossen werden können. Die Rekrutierung wird begonnen sobald das Studienprotokoll von der Ethikkommission genehmigt worden ist.

7. Auswertungsstrategie

In einem ersten Auswertungsschritt wird überprüft werden, wie groß der Anteil der in die Studie aufgenommenen Patienten bezogen auf die in diesem Zeitraum erfassten neu diagnostizierten Patienten (Primärfälle) mit NSCLC im Stadium IV ist (Akzeptanz der LQ Erhebung). In einem zweiten Schritt wird erhoben, wie hoch der Anteil der tatsächlich durchgeführten LQ Erhebungen bezogen auf die theoretisch vorgesehene Anzahl an Analysen war (Durchführbarkeit der LQ Erhebung). Ein wichtiges Maß für das Ausmaß der LQ Beeinträchtigung ist die Anzahl der LQ-Problembereiche (< 50 Punktekriterium) [4] im Verlauf des Krankheitsverlaufes (ca. 12 Monate).

Die Antworten auf die offenen Fragen zur Gesamtbewertung der Therapie am Ende des Untersuchungszeitraums („Sind Sie jetzt gesundheitlich wieder vollkommen hergestellt?“ etc.) werden inhaltsanalytisch ausgewertet [19], kodiert und anschließend quantitativ verrechnet (Chi-Quadrat-Test). Neuere Studien haben gezeigt, dass qualitative Analysen gelegentlich deutlichere Effekte zeigen als Fragebogen-Scores [20].

Durch interne Analysen (Regressionen, Subgruppenanalysen) soll untersucht werden, welche Therapien besonders gute LQ-Verbesserungen (sowohl hinsichtlich der LQ-Scores als auch der Gesamtbewertung) nach sich ziehen, und ob Therapien, die auf der Basis von LQ-Diagnostik eingeleitet wurden, besonders effektiv sind.

Das Kriterium für statistische Signifikanz wird mit $p < 0,05$ festgelegt. Da wir a priori ein einheitliches Muster von Vorteilen für die Testgruppe annehmen, die verschiedenen Auswertungsschritte von vornherein festlegen und den Erfolg der Intervention nicht anhand eines einzigen statistisch signifikanten Wertes festmachen wollen, verzichten wir auf eine Bonferroni-Adjustierung [21].

8. Diskussion

Bei diesem Projekt handelt es sich um die erste randomisierte, kontrollierte klinische Studie, die folgende Aspekte miteinander verknüpft:

- *Infrastruktur eines Tumorzentrums mit Telemedizin, Qualitätszirkel, der Einbindung aller Versorgungsträger und der Möglichkeit der Implementierung der LQ-Diagnostik;*
- *Behandlung aller Patienten im Rahmen einer bestehenden nationalen Leitlinie zur Therapie des Mammakarzinoms;*

• *direkte Verknüpfung von LQ-Diagnostik und LQ-Therapie.*

Durch diese einmalige Verknüpfung findet die Studie vor dem Hintergrund einer realen Versorgungssituation statt [22]. Damit geht dieses Projekt über bisherige erste Ansätze zur computerunterstützten Erstellung und Nutzung von LQ-Information weit hinaus [23].

9. Ethik

Das vorliegende Studienprotokoll wird der örtlichen Ethikkommission zur Genehmigung vorgelegt.

10. Literatur

- [1] Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Hogrefe, Göttingen; 2003, 329 pp.
- [2] Bowling A. Measuring disease. A review of disease-specific quality of life measurement scales. Open University Press, Buckingham; 2001.
- [3] Koller M, Kussmann J, Lorenz W, Rothmund M. Die Messung von Lebensqualität in der chirurgischen Tumornachsorge: Methoden, Probleme und Einsatzmöglichkeiten. Chirurg 1994;65: 333–9.
- [4] Koller M, Lorenz W. Quality of life: a deconstruction for clinicians. J R Soc Med 2002;95:481–8.
- [5] Lorenz W, Troidl H, Solomkin JS, Nies C, Sitter H, Koller M, Krack W, Roizen MF. Second step: Testing – Outcome measurements. World J Surg 1999;23: 768–80.
- [6] Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A, Lück H-J, von Minckwitz G, Possinger K, Sauerland S, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Volm T, Weis J, Schmitt-Reißer B, Koller M, Heilmann V. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des NSCLCs der Frau. Eine nationale S3-Leitlinie. Zuckschwerdt, München; 2004, 273 pp.
- [7] NHMRC National Breast Cancer Centre Psychosocial Working Group. Psychosocial clinical practice guidelines. Information, support and counselling for women with breast cancer. NHMRC, Canberra, ACT; 2000.
- [8] Projektgruppen des Tumorzentrums Regensburg. Tumorzentrum Regensburg – Empfehlungen der Projektgruppen. Studio Druck, Regensburg; 2001, 367 pp.
- [9] Jenicek M. Epidemiology. The logic of modern medicine. Epimed, Montreal; 1995.
- [10] Klinkhammer-Schalke M, Koller M, Jakob C, Steinger B, Ernst B, Hofstädter F, Lorenz W. QL-diagnostics and QL-enhancing therapy for breast cancer patients: implementation of a clinical path in the tumorcenter Regensburg. Qual Life Res 2004;13:1517.
- [11] Lorenz W, Dick W, Junginger T, Ohmann C, Ennis M, Immich H, McPeck B, Dietz W, Weber D, members of the Trial Group Mainz/Marburg. Induction of anaesthesia and perioperative risk: influence of antihistamine H1 + H2-prophylaxis and volume substitution with Haemaccel-35 on cardiovascular and respiratory disturbances and histamine release. Theor Surg 1988;3:55–77.
- [12] Stinner B, Bauhofer A, Lorenz W, Rothmund M, Plaul U, Torossian A, Celik I, Sitter H, Koller M, Black A, Duda D, Encke A, Greger B, van Goor H, Hanisch E, Hesterberg R, Klose KJ, Lacaine F, Lorijn RHW, Margolis C, Neugebauer E, Nyström PO, Reemst PHM, Schein M, Solovera J, Lucerne Group for Consensus-assisted Development of the Study Protocol on Prevention of Abdominal Sepsis: Example G-CSF. Granulocyte colony stimulating factor in the prevention of postoperative infectious complications and sub-optimal recovery from operation in patients with colorectal cancer and increased preoperative risk (ASA 3 and 4). Protocol of a controlled clinical trial developed by consensus of an international study group. Part three: individual patient, complication algorithm and quality management. Inflamm Res

2001;50:233–48.

[13] Chalmers I, Altman DG. How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. *Lancet* 1999;353:490–3.

[14] Klinkhammer-Schalke M, Lorenz W, Koller M, Hofstädter F. Lebensqualität in der Praxis der Therapie von Krebspatienten: Organisatorische Voraussetzungen und Implementierung. *Forum DKG* 2004;48–51.

[15] Middeke M, Kopp I, Bauhofer A, Plaul U, Torossian A, Celik I, Lorenz W, Koller M. Computergestützte Visualisierung von Daten der Lebensqualität zur Therapieoptimierung am Beispiel von Patienten mit kolorektalem Karzinom. *Chir Forum Exp Klin Forsch* 2002;31: 567–9.

[16] Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. John Wright – PSG Inc, Boston, Bristol, London; 1982.

[17] Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual, 3rd ed. EORTC Study Group on Quality of Life, Brussels; 2001.

[18] Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Academic Press, New York, 1977.

[19] Dey I. Qualitative data analysis. Routledge, London; 1993, 285 pp.

[20] Hertrampf K, Wenz H-J, Lehmann KM, Lorenz W, Koller M. Quality of life of patients with maxillofacial defects after treatment for malignancy. *Int J Prosthodont* 2004;17:657–65

[21] Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 1998;316: 1236–8.

[22] Wennberg J. Which rate is right? *N Engl J Med* 1986;314:310–1.

[23] Sprangers MAG. Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges. *Acta Oncol* 2002;41: 229–37.

[24] Kaufmann M, Ernst B. Was Frauen mit Krebs erfahren, empfinden, wissen und vermissen. *Dtsch Arztebl* 2000;97: 2687–91.

[25] Schulz K-D, Albert U-S. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München; 2003, 225 pp.

[26] Lorenz W, Ohmann Ch, Immich H, Schreiber HL, Scheibe O, Herfarth Ch, Feifel G, Deutsch E, Beger HG. Patientenzuteilung bei kontrollierten klinischen Studien. Bericht und Empfehlungen von der 2. Arbeitstagung der CAS, 6.–7. November 1981 in Marburg/Lahn. *Chirurg* 1982;53:514–9.

[27] Albert U-S, Koller M, Lorenz W, Kopp I, Heitmann C, Stinner B, Rothmund M, Schulz K-D. Quality of life profile: From measurement to clinical application. *Breast* 2002;11:324–34.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Michael Koller Zentrum für Klinische Studien

Klinikum der Universität Regensburg D-93042 Regensburg

Tel.: 0049 941 944 5630

Fax: 0049 941 944 5632

michael.koller@klinik.uni-regensburg.de

EORTC QLQ-C30

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr): _____

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr): _____

		Nein	Ja
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2
4.	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2
6.	Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?	1	2
7.	Sind Sie gänzlich außerstande, im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?	1	2

Während der letzten Woche:

		überhaupt			
		nicht	wenig	mäßig	sehr
8.	Waren sie kurzatmig?	1	2	3	4
9.	Hatten sie Schmerzen?	1	2	3	4
10.	Mußten sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12.	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14.	War Ihnen übel?	1	2	3	4
15.	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

6.4 Abkürzungsverzeichnis

NSCLC	Non-small cell lung cancer	5
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation	5
IASCL	International Association for the Study of Lung Cancer	5
NHP	Nottingham Health Profile	8
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life	8
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	8
QLQ	Quality of Life Questionnaire	8
TUZ	Tumorzentrum	11
IBM	International Business Machines Corporation	18
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	18
CI	Konfidenzintervall	42
n.s.	Nicht signifikant	52
STD	Standardabweichung	53

6.5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung der mittels EORTC QLQ-C30 ermittelten Lebensqualität im Verlauf. Farbige Unterscheidung der jeweiligen Erhebungszeitpunkte	15
Abbildung 2: Altersverteilung (in Jahren) bei Diagnosestellung innerhalb der Gruppen; blau/palliativ entsprechend Palliativgruppe, rot/onkologisch entsprechend Onkologiegruppe	20
Abbildung 3: Überlebenskurve des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier	23
Abbildung 4: Überlebenskurven der zu vergleichenden Gruppen nach Kaplan-Meier; blau entsprechend Palliativgruppe, rot entsprechend Onkologiegruppe	24
Abbildung 5: Graphische Darstellung der globalen Lebensqualität im Gruppenvergleich	25
Abbildung 6: Graphische Darstellung der Physischen Funktion im Gruppenvergleich	27
Abbildung 7: Graphische Darstellung der Rollenfunktion im Gruppenvergleich	28
Abbildung 8: Graphische Darstellung der emotionalen Funktion im Gruppenvergleich	29
Abbildung 9: Graphische Darstellung der kognitiven Funktion im Gruppenvergleich	30
Abbildung 10: Graphische Darstellung der sozialen Funktion im Gruppenvergleich	31
Abbildung 11: Graphische Darstellung des Symptoms Fatigue im Gruppenvergleich	32
Abbildung 12: Graphische Darstellung des Symptoms Übelkeit/Erbrechen im Gruppenvergleich	33
Abbildung 13: Graphische Darstellung des Symptoms Schmerz im Gruppenvergleich	34
Abbildung 14: Graphische Darstellung des Symptoms Dyspnoe im Gruppenvergleich	35
Abbildung 15: Graphische Darstellung des Symptoms Insomnie im Gruppenvergleich	36
Abbildung 16: Graphische Darstellung des Symptoms Appetitverlust im Gruppenvergleich	37
Abbildung 17: Graphische Darstellung des Symptoms Konstipation im Gruppenvergleich	38
Abbildung 18: Graphische Darstellung des Symptoms Diarrhoe im Gruppenvergleich	39
Abbildung 19: Graphische Darstellung des Items Finanzielle Probleme im Gruppenvergleich	40
Abbildung 21: Vergleich der globalen Lebensqualität zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13, nicht signifikant ($p=0,171$)	42
Abbildung 22: Vergleich der physischen Funktion zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13, nicht signifikant ($p=0,196$)	42
Abbildung 23: Vergleich der Rollenfunktion zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13, nicht signifikant ($p=0,571$)	43

Abbildung 24: Vergleich der emotionalen Funktion zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13; nicht signifikant ($p=0,288$).....	44
Abbildung 25: Vergleich der kognitiven Funktion zwischen erster (1) und zweiter (2) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13; nicht signifikant ($p=0,082$)	44
Abbildung 26: Vergleich der sozialen Funktion zwischen erster (1) und zweiter (1) Erhebung. N (palliativ)=21, N (onkologisch)=13; nicht signifikant ($p=0,412$)	45
Abbildung 27: Item Fatigue in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen.....	47
Abbildung 28:Item Übelkeit/Erbrechen in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen.....	48
Abbildung 29: Item Schmerz in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen.....	48
Abbildung 30: Item Dyspnoe in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen.....	49
Abbildung 31: Item Insomnie in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen.....	49
Abbildung 32: Item Appetitverlust in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen.....	50
Abbildung 33: Item Konstipation in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen.....	50
Abbildung 34: Item Diarrhoe in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen.....	51
Abbildung 35: Item finanzielle Probleme in beiden Gruppen im Vergleich zwischen erstem und zweitem Fragebogen innerhalb von 24 Wochen.....	51

6.6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation NSCLC nach IASCL (2016)	5
Tabelle 2: Zeitfenster zur Erhebung der Lebensqualität	16
Tabelle 3: Patientenkollektiv mit klinischen Daten im Überblick	21
Tabelle 4: Verteilung der Anzahl an ausgefüllten Bögen pro Patient.....	22
Tabelle 5: Entwicklung der globalen Lebensqualität, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung	26
Tabelle 6: Entwicklung der physischen Funktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung	27
Tabelle 7: Entwicklung der Rollenfunktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung	28
Tabelle 8: Entwicklung der emotionalen Funktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung	29
Tabelle 9: Entwicklung der kognitiven Funktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung	30
Tabelle 10: Entwicklung der sozialen Funktion, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung	31
Tabelle 11: Verlauf des Symptoms Fatigue, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung	32
Tabelle 12: Verlauf des Symptoms Übelkeit/Erbrechen, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung	33
Tabelle 13: Verlauf des Symptoms Schmerz, Darstellung in Wochenintervallen nach erster Erhebung	34
Tabelle 14: Verlauf des Symptoms Dyspnoe, Darstellung in Wochenintervallen nach erster Erhebung	35
Tabelle 15: Verlauf des Symptoms Insomnie, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung	36
Tabelle 16: Verlauf des Symptoms Appetitverlust, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung	37
Tabelle 17: Verlauf des Symptoms Konstipation, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung	38
Tabelle 18: Verlauf des Symptoms Diarrhoe, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung	39

Tabelle 19: Verlauf des Items Finanzielle Probleme, Darstellung nach Wochenintervallen ab erster Erhebung	40
Tabelle 20 Entwicklung der globalen Lebensqualität, Darstellung in Wochenintervallen ab erster Erhebung innerhalb von 24 Wochen	41
Tabelle 21 Übersicht der Ergebnisse des ersten und zweiten Fragebogens innerhalb von 24 Wochen.....	52

7 LITERATURVERZEICHNIS

Aaronson, N. K.; Ahmedzai, S.; Bergman, B.; Bullinger, M.; Cull, A.; Duez, N. J. et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. In: *Journal of the National Cancer Institute* 85 (5), S. 365–376. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365.

Aaronson, N. K.; Bullinger, M.; Ahmedzai, S. (1988): A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials. In: *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer* 111, S. 231–249. DOI: 10.1007/978-3-642-83419-6_27.

Anand, A.; Glatt, A. E. (1993): Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 17 (1), S. 109–113. DOI: 10.1093/clinids/17.1.109.

Anota, Amélie; Bascoul-Mollevi, Caroline; Conroy, Thierry; Guillemin, Francis; Velten, Michel; Jolly, Damien et al. (2014): Item response theory and factor analysis as a mean to characterize occurrence of response shift in a longitudinal quality of life study in breast cancer patients. In: *Health and quality of life outcomes* 12, S. 32. DOI: 10.1186/1477-7525-12-32.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2018): S3-Leitlinie Lungenkarzinom. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf, zuletzt aktualisiert am 01.02.2018, zuletzt geprüft am 18.10.2019.

Aukst Margetić, B.; Kukulj, S.; Šantić, Ž.; Jakšić, N.; Jakovljević, M. (2013): Predicting depression with temperament and character in lung cancer patients. In: *European journal of cancer care* 22 (6), S. 807–814. DOI: 10.1111/ecc.12080.

Badr, Hoda; Smith, Cardinale B.; Goldstein, Nathan E.; Gomez, Jorge E.; Redd, William H. (2015): Dyadic psychosocial intervention for advanced lung cancer patients and their family caregivers: results of a randomized pilot trial. In: *Cancer* 121 (1), S. 150–158. DOI: 10.1002/cncr.29009.

Bakitas, Marie; Lyons, Kathleen Doyle; Hegel, Mark T.; Balan, Stefan; Brokaw, Frances C.; Seville, Janette et al. (2009): Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. In: *JAMA* 302 (7), S. 741–749. DOI: 10.1001/jama.2009.1198.

Bakitas, Marie A.; Tosteson, Tor D.; Li, Zhigang; Lyons, Kathleen D.; Hull, Jay G.; Li, Zhongze et al. (2015): Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (13), S. 1438–1445. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.6362.

Basch, Ethan; Deal, Allison M.; Kris, Mark G.; Scher, Howard I.; Hudis, Clifford A.; Sabbatini, Paul et al. (2016): Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (6), S. 557–565. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.0830.

Bieda, Angela; Hirschfeld, Gerrit; Schönfeld, Pia; Brailovskaia, Julia; Zhang, Xiao Chi; Margraf, Jürgen (2017): Universal happiness? Cross-cultural measurement invariance of scales assessing positive mental health. In: *Psychological assessment* 29 (4), S. 408–421. DOI: 10.1037/pas0000353.

Birnbacher D. (2018): Lebensqualität in der Medizin: Gesundheit und Wohlbefinden. In: *Dtsch Arztebl* (115(38): A 1640–4).

Blazeby, J. M.; Farndon, J. R.; Donovan, J.; Alderson, D. (2000): A prospective longitudinal study examining the quality of life of patients with esophageal carcinoma. In: *Cancer* 88 (8), S. 1781–1787.

Borasio, Gian Domenico (2011): Translating the World Health Organization definition of palliative care into scientific practice. In: *Palliative & supportive care* 9 (1), S. 1–2. DOI: 10.1017/S1478951510000489.

Bullinger, Monika (2014): Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin--Entwicklung und heutiger Stellenwert. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 108 (2-3), S. 97–103. DOI: 10.1016/j.zefq.2014.02.006.

Bullinger M. (1991): Lebensqualität - Definition, Konzeptualisierung und Implikationen: eine methodologische Sichtweise. In: *Theor Surg.* (6).

Calderon, Caterina; Carmona-Bayonas, Alberto; Hernández, Raquel; Ghanem, Ismael; Castelo, Beatriz; Martinez de Castro, Eva et al. (2019): Effects of pessimism, depression, fatigue, and pain on functional health-related quality of life in patients with resected non-advanced breast cancer. In: *Breast (Edinburgh, Scotland)* 44, S. 108–112. DOI: 10.1016/j.breast.2019.01.012.

Camilleri-Brennan, J.; Steele, R. J. (2001): Prospective analysis of quality of life and survival following mesorectal excision for rectal cancer. In: *The British journal of surgery* 88 (12), S. 1617–1622. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01933.x.

Claassens, Lily; van Meerbeeck, Jan; Coens, Corneel; Quinten, Chantal; Ghislain, Irina; Sloan, Elizabeth K. et al. (2011): Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: an update of a systematic review on methodologic issues in randomized controlled trials. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (15), S. 2104–2120. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.3683.

Cohen, S. (1988): Psychosocial models of the role of social support in the etiology of physical disease. In: *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 7 (3), S. 269–297. DOI: 10.1037//0278-6133.7.3.269.

Cohen, S.; Wills, T. A. (1985): Stress, social support, and the buffering hypothesis. In: *Psychological bulletin* 98 (2), S. 310–357.

Costa, Weruska Alcoforado; Monteiro, Michelly Nóbrega; Queiroz, Janice França; Gonçalves, Ana Katherine (2017): Pain and quality of life in breast cancer patients. In: *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 72 (12), S. 758–763. DOI: 10.6061/clinics/2017(12)07.

Davis, Mellar P.; Goforth, Harold (2014): Fighting insomnia and battling lethargy: the yin and yang of palliative care. In: *Current oncology reports* 16 (4), S. 377. DOI: 10.1007/s11912-014-0377-1.

Davis, Mellar P.; Temel, Jennifer S.; Balboni, Tracy; Glare, Paul (2015): A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. In: *Annals of palliative medicine* 4 (3), S. 99–121. DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.04.04.

Denis, Fabrice; Lethrosne, Claire; Pourel, Nicolas; Molinier, Olivier; Pointreau, Yoann; Domont, Julien et al. (2017): Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. In: *Journal of the National Cancer Institute* 109 (9). DOI: 10.1093/jnci/djx029.

Detmar, Symone B.; Muller, Martin J.; Schornagel, Jan H.; Wever, Lidwina D. V.; Aaronson, Neil K. (2002): Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 288 (23), S. 3027–3034. DOI: 10.1001/jama.288.23.3027.

- Diener, E. (1984): Subjective well-being. In: *Psychological bulletin* 95 (3), S. 542–575.
- Diener, E.; Wirtz, D.; Oishi, S. (2001): End effects of rated life quality: the James Dean Effect. In: *Psychological science* 12 (2), S. 124–128. DOI: 10.1111/1467-9280.00321.
- Diener, Ed; Diener, Carol; Choi, Hyewon; Oishi, Shigehiro (2018): Revisiting "Most People Are Happy"-And Discovering When They Are Not. In: *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychological Science* 13 (2), S. 166–170. DOI: 10.1177/1745691618765111.
- EORTC QUALITY OF LIFE GROUP (2008): EORTC QLQ-C30 Reference Values. Online verfügbar unter https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf, zuletzt aktualisiert am 01.07.2008, zuletzt geprüft am 28.10.2019.
- EORTC QUALITY OF LIFE GROUP (2011): Guidelines for Developing Questionnaire Modules. Unter Mitarbeit von Colin Johnson, Neil Aaronson, Jane M Blazeby. Online verfügbar unter https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/guidelines_for_developing_questionnaire_final.pdf, zuletzt aktualisiert am 01.04.2011, zuletzt geprüft am 29.10.2019.
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2019). Online verfügbar unter <https://qol.eortc.org/questionnaires/>, zuletzt aktualisiert am 01.07.2019, zuletzt geprüft am 29.10.2019.
- Fayers P; Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd edn. Unter Mitarbeit von Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. Brussels: EORTC Study Group on Quality of Life.
- Felce, D.; Perry, J. (1995): Quality of life: its definition and measurement. In: *Research in developmental disabilities* 16 (1), S. 51–74.
- Ferrell, Betty R.; Temel, Jennifer S.; Temin, Sarah; Alesi, Erin R.; Balboni, Tracy A.; Basch, Ethan M. et al. (2017): Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (1), S. 96–112. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.1474.
- Fox, Sherry W.; Lyon, Debra (2007): Symptom clusters and quality of life in survivors of ovarian cancer. In: *Cancer nursing* 30 (5), S. 354–361. DOI: 10.1097/01.NCC.0000290809.61206.ef.

- Friedrich, Michael; Zenger, Markus; Hinz, Andreas (2019): Response shift effects of quality of life assessments in breast cancer survivors. In: *European journal of cancer care* 28 (2), e12979. DOI: 10.1111/ecc.12979.
- Fritzsche K. (2003): Psychosomatische Grundversorgung. Unter Mitarbeit von Geigges W., Richter D., Wirsching M. 1. Aufl. Berlin: Springer Verlag (S.259-279).
- Fuhrer, M. J. (2000): Subjectifying quality of life as a medical rehabilitation outcome. In: *Disability and rehabilitation* 22 (11), S. 481–489.
- Gade, Glenn; Venohr, Ingrid; Conner, Douglas; McGrady, Kathleen; Beane, Jeffrey; Richardson, Robert H. et al. (2008): Impact of an inpatient palliative care team: a randomized control trial. In: *Journal of palliative medicine* 11 (2), S. 180–190. DOI: 10.1089/jpm.2007.0055.
- Greer, Joseph A.; Pirl, William F.; Jackson, Vicki A.; Muzikansky, Alona; Lennes, Inga T.; Heist, Rebecca S. et al. (2012): Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (4), S. 394–400. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.7996.
- Greiner, Wolfgang; Klose, Kristina (2014): Lebensqualitätsbewertung und Utilities in der Gesundheitsökonomie. In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 108 (2-3), S. 120–125. DOI: 10.1016/j.zefq.2014.02.004.
- Groenvold, Mogens; Fayers, Peter M.; Petersen, Morten Aagard; Sprangers, Mirjam A. G.; Aaronson, Neil K.; Mouridsen, Henning T. (2007): Breast cancer patients on adjuvant chemotherapy report a wide range of problems not identified by health-care staff. In: *Breast cancer research and treatment* 103 (2), S. 185–195. DOI: 10.1007/s10549-006-9365-y.
- Gunnars, B.; Nygren, P.; Glimelius, B. (2001): Assessment of quality of life during chemotherapy. In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 40 (2-3), S. 175–184. DOI: 10.1080/02841860151116222.
- Hamidou, Zeinab; Dabakuyo, Tienhan Sandrine; Bonnetain, Franck (2011a): Impact of response shift on longitudinal quality-of-life assessment in cancer clinical trials. In: *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 11 (5), S. 549–559. DOI: 10.1586/erp.11.57.
- Hamidou, Zeinab; Dabakuyo, Tienhan Sandrine; Bonnetain, Franck (2011b): Impact of response shift on longitudinal quality-of-life assessment in cancer clinical trials. In: *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 11 (5), S. 549–559. DOI: 10.1586/erp.11.57.

Hayen, Anja; Herigstad, Mari; Pattinson, Kyle T. S. (2013): Understanding dyspnea as a complex individual experience. In: *Maturitas* 76 (1), S. 45–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.06.005.

Headey, Bruce; Wearing, Alexander J. (1992): Understanding happiness. A theory of subjective well-being. Melbourne: Longman Cheshire.

Helgeson, Vicki S. (2003): Social support and quality of life. In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 12 Suppl 1, S. 25–31. DOI: 10.1023/a:1023509117524.

Herschbach, P.; Keller, M.; Knight, L.; Brandl, T.; Huber, B.; Henrich, G.; Marten-Mittag, B. (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. In: *British journal of cancer* 91 (3), S. 504–511. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601986.

Herschbach, Peter (2002): Das "Zufriedenheitsparadox" in der Lebensqualitätsforschung - Wovon hängt unser Wohlbefinden ab? In: *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 52 (3-4), S. 141–150. DOI: 10.1055/s-2002-24953.

Hopwood, P.; Stephens, R. J. (2000): Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (4), S. 893–903. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.4.893.

Horneber, Markus; Fischer, Irene; Dimeo, Fernando; Rüffer, Jens Ulrich; Weis, Joachim (2012): Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. In: *Deutsches Arzteblatt international* 109 (9), 161-71; quiz 172. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0161.

Howard, Jennifer S.; Mattacola, Carl G.; Howell, Dana M.; Lattermann, Christian (2011): Response shift theory: an application for health-related quality of life in rehabilitation research and practice. In: *Journal of allied health* 40 (1), S. 31–38.

Hunt, S. M.; McKenna, S. P.; McEwen, J.; Williams, J.; Papp, E. (1981): The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. In: *Social science & medicine. Part A, Medical sociology* 15 (3 Pt 1), S. 221–229. DOI: 10.1016/0271-7123(81)90005-5.

Ilie, Gabriela; Bradfield, Jillian; Moodie, Louise; Lawen, Tarek; Ilie, Alzena; Lawen, Zeina et al. (2019): The Role of Response-Shift in Studies Assessing Quality of Life Outcomes Among

Cancer Patients: A Systematic Review. In: *Frontiers in oncology* 9, S. 783. DOI: 10.3389/fonc.2019.00783.

Jelitte, M. (2009): Response Shift als Einflussfaktor auf die Veränderungsmessung am Beispiel der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Prostatakrebspatienten. In: *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 71 (08/09). DOI: 10.1055/s-0029-1239216.

Kaplan, Robert M.; Ries, Andrew L. (2007): Quality of life: concept and definition. In: *COPD* 4 (3), S. 263–271. DOI: 10.1080/15412550701480356.

Kavalieratos, Dio; Corbelli, Jennifer; Di Zhang; Dionne-Odom, J. Nicholas; Ernecoff, Natalie C.; Hanmer, Janel et al. (2016): Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA* 316 (20), S. 2104–2114. DOI: 10.1001/jama.2016.16840.

Khemiri, S.; Ben Thabet, J.; Ben Kridis, W.; Maalej, M.; Khanfir, A.; Frikha, M. (2019): Psychoaffective repercussions of pain in cancer patients. In: *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 23 (3), S. 188–193. DOI: 10.1016/j.can-rad.2018.09.002.

Kim, Sung-Wan; Shin, Il-Seon; Kim, Jae-Min; Kim, Young-Chul; Kim, Kyu-Sik; Kim, Ki-Min et al. (2008): Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. In: *Psychiatry and clinical neurosciences* 62 (1), S. 75–83. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2007.01778.x.

King, P. M.; Blazeby, J. M.; Ewings, P.; Longman, R. J.; Kipling, R. M.; Franks, P. J. et al. (2006): The influence of an enhanced recovery programme on clinical outcomes, costs and quality of life after surgery for colorectal cancer. In: *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 8 (6), S. 506–513. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.00963.x.

Klinkhammer, Gisela (2014): Forschung in der Palliativmedizin: Förderung der Lebensqualität. Dtsch Arztebl. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/161200/Forschung-in-der-Palliativmedizin-Foerderung-der-Lebensqualitaet>, zuletzt aktualisiert am 27.11.2019, zuletzt geprüft am 28.11.2019.

Klinkhammer-Schalke, M.; Koller, M.; Ehret, C.; Steinger, B.; Ernst, B.; Wyatt, J. C. et al. (2008a): Implementing a system of quality-of-life diagnosis and therapy for breast cancer patients: results of an exploratory trial as a prerequisite for a subsequent RCT. In: *British journal of cancer* 99 (3), S. 415–422. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604505.

Klinkhammer-Schalke, M.; Koller, M.; Steinger, B.; Ehret, C.; Ernst, B.; Wyatt, J. C. et al. (2012): Direct improvement of quality of life using a tailored quality of life diagnosis and therapy pathway: randomised trial in 200 women with breast cancer. In: *British journal of cancer* 106 (5), S. 826–838. DOI: 10.1038/bjc.2012.4.

Klinkhammer-Schalke, Monika; Koller, Michael; Wyatt, Jeremy C.; Steinger, Brunhilde; Ehret, Christoph; Ernst, Brigitte et al. (2008b): Quality of life diagnosis and therapy as complex intervention for improvement of health in breast cancer patients: delineating the conceptual, methodological, and logistic requirements (modeling). In: *Langenbeck's archives of surgery* 393 (1), S. 1–12. DOI: 10.1007/s00423-007-0210-5.

Klinkhammer-Schalke, Monika; Lindberg, Patricia; Koller, Michael; Wyatt, Jeremy C.; Hofstädter, Ferdinand; Lorenz, Wilfried; Steinger, Brunhilde (2015): Direct improvement of quality of life in colorectal cancer patients using a tailored pathway with quality of life diagnosis and therapy (DIQOL): study protocol for a randomised controlled trial. In: *Trials* 16, S. 460. DOI: 10.1186/s13063-015-0972-y.

Klinkhammer-Schalke, Monika; Steinger, Brunhilde; Koller, Michael; Zeman, Florian; Fürst, Alois; Gump, Julia et al. (2020): Diagnosing deficits in quality of life and providing tailored therapeutic options: Results of a randomised trial in 220 patients with colorectal cancer. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 130, S. 102–113. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.01.025.

Knight, Matthew J.; Baune, Bernhard T. (2018): Cognitive dysfunction in major depressive disorder. In: *Current opinion in psychiatry* 31 (1), S. 26–31. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000378.

Koller, M.; Kussman, J.; Lorenz, W.; Jenkins, M.; Voss, M.; Arens, E. et al. (1996): Symptom reporting in cancer patients: the role of negative affect and experienced social stigma. In: *Cancer* 77 (5), S. 983–995. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19960301)77:5<983::aid-cnrcr27>3.0.co;2-z.

Koller, M.; Neugebauer, E. A. M.; Augustin, M.; Büssing, A.; Farin, E.; Klinkhammer-Schalke, M. et al. (2009): Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung - konzeptuelle,

methodische und strukturelle Voraussetzungen. In: *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 71 (12), S. 864–872. DOI: 10.1055/s-0029-1239516.

Koller, Michael; Lorenz, Wilfried (2002): Quality of life: a deconstruction for clinicians. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 95 (10), S. 481–488. DOI: 10.1258/jrsm.95.10.481.

Kotronoulas, Grigorios; Kearney, Nora; Maguire, Roma; Harrow, Alison; Di Domenico, David; Croy, Suzanne; MacGillivray, Stephen (2014): What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (14), S. 1480–1501. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5948.

Levy, Michael H.; Adolph, Michael D.; Back, Anthony; Block, Susan; Codada, Shirley N.; Dalal, Shalini et al. (2012): Palliative care. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 10 (10), S. 1284–1309. DOI: 10.6004/jnccn.2012.0132.

Liang, Shu-Yuan; Wu, Shu-Fang; Chao, Ta-Chung; Tseng, Ling-Ming; Wu, Wei-Wen; Wang, Tsae-Jyy; Lu, Yu-Yin (2015): The impact of pain on the quality of life of Taiwanese oncology patients. In: *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses* 16 (2), S. 128–136. DOI: 10.1016/j.pmn.2014.05.009.

Lin, Johnson; Hsieh, Ruey-Kuen; Chen, Jen-Shi; Lee, Kuan-Der; Rau, Kun-Ming; Shao, Yu-Yun et al. (2020): Satisfaction with pain management and impact of pain on quality of life in cancer patients. In: *Asia-Pacific journal of clinical oncology* 16 (2), e91-e98. DOI: 10.1111/ajco.13095.

Lorenz, W.; Koller, M. (2002): Empirically-based concepts of outcome and quality of life in medicine. In: Antje Gimmler, Christian Lenk und Gerhards Aumüller (Hg.): Health and quality of life. Philosophical, medical, and cultural aspects ; [International Symposium on Health and Quality of Life, Philipps-University of Marburg, Germany, on April 6 - 7, 2001. Münster: Lit (Ethik in der Praxis Kontroversen, 9), S. 129–141.

Lorenz, W.; Troidl, H.; Solomkin, J. S.; Nies, C.; Sitter, H.; Koller, M. et al. (1999): Second step: testing-outcome measurements. In: *World journal of surgery* 23 (8), S. 768–780. DOI: 10.1007/s002689900578.

McDonald, J.; Swami, N.; Hannon, B.; Lo, C.; Pope, A.; Oza, A. et al. (2017): Impact of early palliative care on caregivers of patients with advanced cancer: cluster randomised trial. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (1), S. 163–168. DOI: 10.1093/annonc/mdw438.

McPhail, Steven; Haines, Terry (2010): Response shift, recall bias and their effect on measuring change in health-related quality of life amongst older hospital patients. In: *Health and quality of life outcomes* 8, S. 65. DOI: 10.1186/1477-7525-8-65.

Meier, Diane E.; Brawley, Otis W. (2011): Palliative care and the quality of life. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (20), S. 2750–2752. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.9729.

Minello, Christian; George, Brigitte; Allano, Gilles; Maindet, Caroline; Burnod, Alexis; Lemaire, Antoine (2019): Assessing cancer pain-the first step toward improving patients' quality of life. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 27 (8), S. 3095–3104. DOI: 10.1007/s00520-019-04825-x.

Morrison, Eleshia J.; Novotny, Paul J.; Sloan, Jeff A.; Yang, Ping; Patten, Christi A.; Ruddy, Kathryn J.; Clark, Matthew M. (2017): Emotional Problems, Quality of Life, and Symptom Burden in Patients With Lung Cancer. In: *Clinical lung cancer* 18 (5), S. 497–503. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.02.008.

Mortimer, Joanne E.; Barsevick, Andrea M.; Bennett, Charles L.; Berger, Ann M.; Cleeland, Charles; DeVader, Shannon R. et al. (2010): Studying cancer-related fatigue: report of the NCCN scientific research committee. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 8 (12), S. 1331–1339. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0101.

Müller-Lissner, Stefan (2019): Obstipation – Pathophysiologie, Diagnostik, Behandlung. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 144 (16), S. 1145–1157. DOI: 10.1055/a-0670-5209.

Munhoz, Bruna Antenucci; Paiva, Henrique Soares; Abdalla, Beatrice Martinez Zugaib; Zarembo, Guilherme; Rodrigues, Andressa Macedo Paiva; Carretti, Mayra Ribeiro et al. (2014): From one side to the other: what is essential? Perception of oncology patients and their caregivers in the beginning of oncology treatment and in palliative care. In: *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 12 (4), S. 485–491. DOI: 10.1590/S1679-45082014RC3091.

- O'Boyle, C. A.; McGee, H.; Hickey, A.; O'Malley, K.; Joyce, C. R. (1992): Individual quality of life in patients undergoing hip replacement. In: *Lancet (London, England)* 339 (8801), S. 1088–1091. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90673-q.
- O'Donnell, Joseph F. (2004): Insomnia in cancer patients. In: *Clinical cornerstone* 6 Suppl 1D, S6-14. DOI: 10.1016/s1098-3597(05)80002-x.
- Onkopedia (2019): Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Online verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, zuletzt aktualisiert am 01.10.2019, zuletzt geprüft am 10.10.2019.
- Osoba, D.; Rodrigues, G.; Myles, J.; Zee, B.; Pater, J. (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 16 (1), S. 139–144. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
- Pasetto, Lara Maria; Falci, Cristina; Compostella, Alessia; Sinigaglia, Giulietta; Rossi, Elena; Monfardini, Silvio (2007): Quality of life in elderly cancer patients. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 43 (10), S. 1508–1513. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.11.023.
- Pirl, William F.; Greer, Joseph A.; Traeger, Lara; Jackson, Vicki; Lennes, Inga T.; Gallagher, Emily R. et al. (2012): Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (12), S. 1310–1315. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3166.
- Pirl, William F.; Temel, Jennifer S.; Billings, Andrew; Dahlin, Constance; Jackson, Vicki; Prigerson, Holly G. et al. (2008): Depression after diagnosis of advanced non-small cell lung cancer and survival: a pilot study. In: *Psychosomatics* 49 (3), S. 218–224. DOI: 10.1176/appi.psy.49.3.218.
- Power, M.; Harper, A.; Bullinger, M. (1999): The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of Quality of Life in 15 different cultural groups worldwide. In: *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 18 (5), S. 495–505. DOI: 10.1037//0278-6133.18.5.495.
- Radbruch, Lukas; Strasser, Florian; Elsner, Frank; Gonçalves, Jose Ferraz; Løge, Jon; Kaasa, Stein et al. (2008): Fatigue in palliative care patients -- an EAPC approach. In: *Palliative medicine* 22 (1), S. 13–32. DOI: 10.1177/0269216307085183.

Rao, Arati; Cohen, Harvey Jay (2004): Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain, and depression. In: *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* (32), S. 150–157. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgh031.

Robert Koch Institut (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt aktualisiert am 17.12.2019, zuletzt geprüft am 02.03.2020.

Rodriguez, Carmen; Ji, Ming; Wang, Hsiao-Lan; Padhya, Tapan; McMillan, Susan C. (2019): Cancer Pain and Quality of Life. In: *Journal of hospice and palliative nursing : JHPN : the official journal of the Hospice and Palliative Nurses Association* 21 (2), S. 116–123. DOI: 10.1097/NJH.0000000000000507.

Roland, Katherine B.; Rodriguez, Juan L.; Patterson, Jennifer Rees; Trivers, Katrina F. (2013): A literature review of the social and psychological needs of ovarian cancer survivors. In: *Psycho-oncology* 22 (11), S. 2408–2418. DOI: 10.1002/pon.3322.

Rubenstein, L. V.; McCoy, J. M.; Cope, D. W.; Barrett, P. A.; Hirsch, S. H.; Messer, K. S.; Young, R. T. (1995): Improving patient quality of life with feedback to physicians about functional status. In: *Journal of general internal medicine* 10 (11), S. 607–614. DOI: 10.1007/bf02602744.

Rugno, Fernanda Capella; Paiva, Bianca Sakamoto Ribeiro; Paiva, Carlos Eduardo (2014): Early integration of palliative care facilitates the discontinuation of anticancer treatment in women with advanced breast or gynecologic cancers. In: *Gynecologic oncology* 135 (2), S. 249–254. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.08.030.

Salvo, N.; Hadi, S.; Napolskikh, J.; Goh, P.; Sinclair, E.; Chow, E. (2009): Quality of life measurement in cancer patients receiving palliative radiotherapy for symptomatic lung cancer: a literature review. In: *Current oncology (Toronto, Ont.)* 16 (2), S. 16–28. DOI: 10.3747/co.v16i2.376.

Scano, Giorgio; Gigliotti, Francesco; Stendardi, Loredana; Gagliardi, Elisa (2013): Dyspnea and emotional states in health and disease. In: *Respiratory medicine* 107 (5), S. 649–655. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.12.018.

Schulte, Tobias; Schniewind, Bodo; Walter, Jessica; Dohrmann, Peter; Küchler, Thomas; Kurdow, Roland (2010): Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-

small cell lung cancer. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 68 (1), S. 115–120. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.05.019.

Sloan, Jeff A.; Frost, Marlene H.; Berzon, Rick; Dueck, Amylou; Guyatt, Gordon; Moinpour, Carol et al. (2006): The clinical significance of quality of life assessments in oncology: a summary for clinicians. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 14 (10), S. 988–998. DOI: 10.1007/s00520-006-0085-y.

Smith, Michelle D.; Meredith, Pamela J.; Chua, Siong Yin (2018): The experience of persistent pain and quality of life among women following treatment for breast cancer: An attachment perspective. In: *Psycho-oncology* 27 (10), S. 2442–2449. DOI: 10.1002/pon.4848.

Smith, Thomas J.; Temin, Sarah; Alesi, Erin R.; Abernethy, Amy P.; Balboni, Tracy A.; Basch, Ethan M. et al. (2012): American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (8), S. 880–887. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5161.

Sneeuw, Kommer C. A.; Sprangers, Mirjam A. G.; Aaronson, Neil K. (2002): The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease. In: *Journal of clinical epidemiology* 55 (11), S. 1130–1143. DOI: 10.1016/s0895-4356(02)00479-1.

Sprangers, M. A.; Schwartz, C. E. (1999): The challenge of response shift for quality-of-life-based clinical oncology research. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 10 (7), S. 747–749. DOI: 10.1023/a:1008305523548.

Srisurapanont, Manit; Mok, Yee Ming; Yang, Yen Kuang; Chan, Herng-Nieng; Della, Constantine D.; Zainal, Nor Zuraida et al. (2018): Cognitive complaints and predictors of perceived cognitive dysfunction in adults with major depressive disorder: Findings from the Cognitive Dysfunction in Asians with Depression (CogDAD) study. In: *Journal of affective disorders* 232, S. 237–242. DOI: 10.1016/j.jad.2018.02.014.

Statistisches Bundesamt (2019): Sterberegister 2017. Online verfügbar unter https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=4B541761B6AAA35FF80031AB4F1F4BFF.GO_2_2?operation=abrufabelle-Bearbeiten&levelindex=1&levelid=1569352890258&auswahloperation=abrufabelleAusprae-

gungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=23211-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf, zuletzt aktualisiert am 05.08.2019, zuletzt geprüft am 24.09.2019.

Symonds, Tara; Berzon, Rick; Marquis, Patrick; Rummans, Teresa A. (2002): The clinical significance of quality-of-life results: practical considerations for specific audiences. In: *Mayo Clinic proceedings* 77 (6), S. 572–583. DOI: 10.4065/77.6.572.

Temel, Jennifer S.; Greer, Joseph A.; Muzikansky, Alona; Gallagher, Emily R.; Admane, Sonal; Jackson, Vicki A. et al. (2010): Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. In: *The New England journal of medicine* 363 (8), S. 733–742. DOI: 10.1056/NEJMoa1000678.

The World Health Organization Quality of Life assessment. position paper from the World Health Organization (1995). In: *Social science & medicine* (1982) 41 (10), S. 1403–1409.

Timmons, Aileen; Gooberman-Hill, Rachael; Sharp, Linda (2013): "It's at a time in your life when you are most vulnerable": a qualitative exploration of the financial impact of a cancer diagnosis and implications for financial protection in health. In: *PloS one* 8 (11), e77549. DOI: 10.1371/journal.pone.0077549.

Velikova, Galina; Booth, Laura; Smith, Adam B.; Brown, Paul M.; Lynch, Pamela; Brown, Julia M.; Selby, Peter J. (2004): Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22 (4), S. 714–724. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.078.

Ware, J.; Kosinski, M.; Keller, S. D. (1996): A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. In: *Medical care* 34 (3), S. 220–233. DOI: 10.1097/00005650-199603000-00003.

Westman, B.; Bergenmar, M.; Andersson, L. (2006): Life, illness and death--existential reflections of a Swedish sample of patients who have undergone curative treatment for breast or prostatic cancer. In: *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society* 10 (3), S. 169–176. DOI: 10.1016/j.ejon.2005.06.002.

Yang, Szu-Chun; Lai, Wu-Wei; Hsiue, Tzuen-Ren; Su, Wu-Chou; Lin, Cheng-Kuan; Hwang, Jing-Shiang; Wang, Jung-Der (2016): Health-related quality of life after first-line anti-cancer

treatments for advanced non-small cell lung cancer in clinical practice. In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 25 (6), S. 1441–1449. DOI: 10.1007/s11136-015-1174-5.

Young, J. M.; Badgery-Parker, T.; Masya, L. M.; King, M.; Koh, C.; Lynch, A. C. et al. (2014): Quality of life and other patient-reported outcomes following exenteration for pelvic malignancy. In: *The British journal of surgery* 101 (3), S. 277–287. DOI: 10.1002/bjs.9392.

Zentrale Ethikkommission (1997): Stellungnahme zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung. Hg. v. Deutsches Ärzteblatt. Online verfügbar unter https://www.zentrale-ethikkommission.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Zeko/Schutz1.pdf, zuletzt aktualisiert am 08.03.2019, zuletzt geprüft am 28.11.2019.

Zhi, Wanqing Iris; Smith, Thomas J. (2015): Early integration of palliative care into oncology: evidence, challenges and barriers. In: *Annals of palliative medicine* 4 (3), S. 122–131. DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.07.03.

Zimmermann, Camilla; Riechelmann, Rachel; Krzyzanowska, Monika; Rodin, Gary; Tannock, Ian (2008): Effectiveness of specialized palliative care: a systematic review. In: *JAMA* 299 (14), S. 1698–1709. DOI: 10.1001/jama.299.14.1698.

Zimmermann, Camilla; Swami, Nadia; Krzyzanowska, Monika; Hannon, Breffni; Leighl, Natasha; Oza, Amit et al. (2014): Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. In: *Lancet (London, England)* 383 (9930), S. 1721–1730. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62416-2.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Name: Julia Désirée Brühl-Bukowski

Geburtsdatum: 16.09.1988

Geburtsort: Rothenburg ob der Tauber

Hiermit versichere ich, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst, andere als die in ihr angegebene Literatur nicht benutzt und dass ich alle ganz oder annähernd übernommenen Textstellen sowie verwendete Grafiken, Tabellen und Auswertungsprogramme kenntlich gemacht habe. Außerdem versichere ich, dass die vorgelegte elektronische mit der schriftlichen Version der Dissertation übereinstimmt und die Abhandlung in dieser oder ähnlicher Form noch nicht anderweitig als Promotionsleistung vorgelegt und bewertet wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

DANKSAGUNG

In Andenken an die mitwirkenden Patienten dieser Studie

An dieser Stelle möchte ich meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Monika Klinkhammer-Schalke sowie Prof. Dr. Jan Braess, dem Chefarzt der Onkologischen Abteilung der Klinik der Barmherzigen Brüder Regensburg meinen Dank für die Unterstützung bei der Ausfertigung dieser Arbeit aussprechen.

Auch möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Michael Gerken, sowie den begleitenden Kollegen Dr. Roland Braun, Dr. Dominik Wittmann und Christiane Reinert für die hervorragende Betreuung und die Umsetzung der gesamten Arbeit herzlichst bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Karin und Bernd Bukowski, die mich stets unterstützten, sowie meinem Ehemann Daniel Brühl, der mich mit produktiven Gesprächen, seinem liebevollen Zuspruch und seiner Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet hat.